

ETUDE STATISTIQUE DE 147 CAS D'ANÉMIE DE BIERMER

TRAVAIL DE LA CLINIQUE MÉDICALE C
(Professeur CROIZAT et Professeur Agrégé REVOL)
ET DE L'INSTITUT PASTEUR DE LYON

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25 AVRIL 1963

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

CREYSSSEL-BELLEMIN Henriette

Diplômée d'Hygiène - Diplômée d'Hématologie

Diplômée de Biochimie Médicale

Née le 14 Septembre 1929 à LYON



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1963

ÉTUDE STATISTIQUE DE 147 CAS

D'ANÉMIE DE BIERMER

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen Honoraire	MM. J. LÉPINE
Doyen	H. HERMANN
Assesseur	M. LEVRAT
Assesseur	L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LÉPINE, TRILLAT, MOURIQUAND
MAZEL, GARIN, GATÉ, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET

PROFESSEURS

Physiologie A	MM. HERMANN
Clinique urologique	CIBERT
Physique biologique	PONTHUS (détaché à Beyrouth)
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale.....	DECHAUME
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.....	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie.....	CHAMBON
Clinique chirurgicale B	WERTHEIMER
Clinique médicale B	PAUPERT-RAVAULT
Clinique et Prophylaxie cardio-vasculaires	FROMENT
Clinique médicale C.....	CROIZAT
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME
Clinique chirurgicale A.....	MALLET-GUY
Pharmacie galénique et matière médicale.....	REVOL
Clinique gynécologique	POLLOSSON
Clinique obstétricale	PIGEAUD
Médecine du Travail.....	BOURRET
Clinique médicale A.....	LEVRAT
Hygiène et Action sanitaire et sociale.....	SOHIER
Clinique médicale infantile et Hygiène du premier âge.....	BERNHEIM
Biologie médicale et pharmacodynamie.....	JOURDAN
Botanique et cryptogamie.....	NETIEN
Clinique chirurgicale C.....	BERTRAND
Chimie analytique pharmaceutique.....	BADINAND
Pharmacie chimique et pharmacologie	DREVON
Médecine légale et déontologie.....	ROCHE
Parasitologie et Pathologie exotique.....	COUDERT
Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie	MOUNIER-KUHN
Clinique ophtalmologique	PAUFIQUE
Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie	THIERS
Clinique de pneumo-phtisiologie.....	BRUN
Clinique traumatologique des membres.....	J. CREYSSEL
Cancérologie	DARGENT
Anatomie pathologique.....	GUICHARD
Pathologie générale et expérimentale.....	P. GIRARD
Anatomie	LATARJET
Pathologie chirurgicale	PEYCELON
Thérapeutique	M. GIRARD
Pathologie médicale	VACHON
Physio-pathologie des voies respiratoires.....	GALY
Histologie et embryologie	XXX
Radiologie	PAPILLON
Clinique des maladies infectieuses	JEUNE
Hydrologie thérapeutique, Climatologie et Ecologie sociale..	GONIN
Bactériologie	MONNET
Physiologie et pathologie obstétricales	BANSSILLON
Physiologie B	CHATONNET
Clinique des maladies endocrinologiques	GUINET
Clinique de Chirurgie orthopédique	TRILLAT
Clinique de Chirurgie et d'Orthopédie infantiles	J. MARION
Clinique de Stomatologie	FREIDEL
Matière médicale et législation pharmaceutique	DORCHE
Histologie et Embryologie	X...

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine	MM. BERGER
Physiologie	J.-F. CIER
Bactériologie	A. BERTOYE

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Parasitologie	MM. ROMAN
Pharmacie chimique et Pharmacologie	A. CIER
Chimie organique et Toxicologie	PERROT

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Médecine

Anatomie pathologique	MM. FEROLDI
Chimie biologique et médicale	R. CREYSSEL
Anatomie	DUROUX
Thérapeutique	BRETTE
Histologie	DUMONT
Hygiène	THIVOLET
Parasitologie	GARIN
Physique	MORET
Anatomie	A. BOUCHET
Anatomie pathologique	M. TOMMASI
Hygiène	G. RIFFAT
Pathologie expérimentale	M. JOUVET
Hématologie	J. FAVRE-GILLY

Pharmacie

Botanique et cryptogamie	L. ODDOUX
Chimie analytique	R. MALLEIN
Chimie biologique	J. GRAS
Physique	J.-O. PEYRIN

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Chargés d'enseignement

Médecine générale	M. PONT	Médecine légale	COLIN
Médecine générale	G. VIGNON	Médecine du Travail	TOLOT
Médecine générale	L. REVOL	Neuro-psychiatrie	J. GUYOTAT
Médecine générale	PLAUCHU	Neuro-psychiatrie	B. SCHOTT
Médecine générale	TRAEGER	Obstétrique	DUMONT
Chirurgie générale	P. MARION	Ophthalmologie	BONAMOUR
Chirurgie générale	MICHAUD	Urologie	L. DURAND
Chirurgie générale	JAUBERT de BEAUJEU	Médecine générale	A. GARDE
Chirurgie générale	J. SAUTOT	Médecine générale	A. PERRIN
Chirurgie générale	G. GUILLEMIN	Médecine générale	F. LARBRE
Chirurgie générale	BURTHIAULT	Médecine générale	R. MORNEX
Obstétrique	GIGNOUX	Médecine générale	J. NORMAND
Oto-rhino-laryngologie	R. FRANÇOIS	Chirurgie générale	G. MARET
Pédiatrie	M. DEVIC	Chirurgie générale	J. DESCOTES
Médecine générale	DESPIERRES	Electro-radiologie	J.-L. CHASSARD
Médecine générale	De MOERQUES	Neuro-chirurgie	G. ALLEGRE
Chirurgie générale	FRANCILLON	Ophthalmologie	R. HUGONNIER
Chirurgie générale	SAUBIER	Orthopédie	R. FAYSSÉ
Dermatologie et Syphiligraphie	COLOMB	Oto-rhino-laryngologie	J. GAILLARD
		Pneumo-phthisiologie	J.-C. KALB

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. P. CROIZAT, Président ; GUICHARD, GIRARD, REVOL, Assesseurs

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

ETUDE STATISTIQUE DE 147 CAS D'ANÉMIE DE BIERMER

TRAVAIL DE LA CLINIQUE MÉDICALE C
(Professeur CROIZAT et Professeur Agrégé REVOL)
ET DE L'INSTITUT PASTEUR DE LYON

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25 AVRIL 1963

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

CREYSSEL-BELLEMIN Henriette

Diplômée d'Hygiène - Diplômée d'Hématologie
Diplômée de Biochimie Médicale

Née le 14 Septembre 1929 à LYON



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1963



A MES PARENTS

Qu'ils trouvent ici exprimées ma vive admiration, ma profonde gratitude pour le soutien solide qu'ils m'ont toujours apporté.

En témoignage de mon amour filial.

A MON MARI

Son étroite collaboration m'a été précieuse dans l'élaboration de ce travail. Qu'il me soit permis de lui exprimer ma reconnaissance et mon infinie tendresse.

A ÉLISABETH, DENIS et FRÉDÉRIQUE

Mes enfants et ma joie.

A PHILIPPE et DAMIEN, mes filleuls

A MON BEAU-PÈRE, le Professeur Jean CREYSSSEL

et à ma BELLE-MÈRE

Que j'unis dans une même et profonde affection.

A MES SŒURS

A MES BEAUX-FRÈRES ET BELLES-SŒURS

A MA MARRAINE, In memoriam

A tous les miens, à mes amis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553206_0091

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur P. CROIZAT

Professeur de Clinique Médicale
Directeur de l'Institut Pasteur de Lyon

Pendant quatre années, nous avons eu l'immense privilège de travailler dans son Service puis dans ses laboratoires. Nous gardons le précieux souvenir de ses visites ou, à la richesse de son enseignement plein de finesse et de poésie, s'alliaient une extrême bonté et un sens aigu de l'humain.

Il nous a fait l'honneur de nous confier l'étude statistique des cas d'anémie de Biermer suivis dans son Service. Nous espérons ne pas heurter, par un abus de notions chiffrées, son sens clinique si clairvoyant, si judicieux.

Puisse ce travail, dont le sujet lui est cher, ne pas le décevoir et lui exprimer notre profonde reconnaissance et notre très respectueux attachement.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur A. GUICHARD

Nous regrettons vivement de n'avoir connu qu'indirectement son enseignement clinique.

L'originalité de son esprit, sa maîtrise d'une langue pure et élégante, nous ont rendu ses cours magistraux des plus attrayants.

Nous lui sommes très reconnaissante qu'il nous fasse l'honneur de siéger dans notre jury.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre très respectueuse considération.

Monsieur le Professeur M. GIRARD

Il a guidé les premiers pas de nos études médicales ; nous ne saurons assez lui dire tout ce que nous lui devons.

Pendant de nombreux mois, dans une atmosphère inoubliable de détente et de cordialité, nous avons suivi ses visites, pu apprécier son sens clinique acéré et la prodigieuse étendue de son horizon médical.

Nous avons été très touchée de sa grande bienveillance à notre égard.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde gratitude et de notre respectueuse affection.

Monsieur le Professeur Agrégé REVOL

Nous avons suivi avec assiduité ses visites, ses consultations et ses cours, séduite par la clarté et l'agrément de son enseignement, la prudence et la solidité de son diagnostic clinique.

Pendant l'élaboration un peu trop longue de ce travail, sa très juste impatience était pour nous un encouragement.

Il nous a permis d'utiliser ses documents personnels, ce dont nous le remercions vivement.

Nous voudrions lui exprimer notre sincère reconnaissance et notre profond attachement.

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE LYON

A Monsieur le Professeur BERGER

Il nous a accueillie avec bienveillance dans son laboratoire, nous permettant de nous initier aux techniques isotopiques. Qu'il soit assuré de notre gratitude.

A Monsieur le Docteur P. MOREL

Il nous a accueillie en son laboratoire, initiée avec brio à la cytologie sanguine. Il est maintenant un ami ; qu'il soit assuré de notre reconnaissance et de notre profonde estime.

A Madame R. KARLIN

Maître de Recherches au C.N.R.S.

A qui nous devons de très précieux documents biologiques. Elle nous a toujours réservé un bienveillant accueil, nous faisant profiter de ses conseils avisés.

En témoignage de notre respectueuse gratitude.

A Madame T. MONTEIL-GERAUD

Sa collaboration discrète mais solide a largement facilité notre tâche. Nous l'en remercions bien sincèrement.

Au personnel des laboratoires du Pavillon H bis
et de l'Institut Pasteur de Lyon

A Mesdames Mère ANNEQUIN et Sœur SENAC

Avec l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

INTRODUCTION

En entreprenant ce travail que nos Maîtres le Professeur CROIZAT et le Professeur Agrégé REVOL nous ont confié, nous avons délibérément écarté l'idée de rédiger une revue générale des problèmes que pose la maladie de Biermer. Notre étude restera limitée à l'analyse statistique des données tirées de 147 observations.

Nous avons envisagé certains caractères étiologiques et séméiologiques dans la mesure où pouvaient être chiffrées leur fréquence et leurs corrélations réciproques.

Nous avons volontairement éliminé de notre travail l'étude du myélogramme. L'étude biométrique du sang périphérique, celle de certains constituants plasmatiques, en feront l'objet essentiel.

Notre matériel d'étude est constitué, pour la plus large part, d'observations recueillies dans le Service du Prof. CROIZAT et du Dr REVOL, qui nous ont, en outre, permis d'utiliser certains dossiers personnels. Ces documents ont été rassemblés entre 1944 et 1961. De ce fait, nombre de malades ont pu être suivis pendant de longues années et des méthodes thérapeutiques variées ont pu être mises en œuvre.

NOTRE PLAN sera le suivant :

I. - ÉTUDE STATISTIQUE DES DONNÉES ÉTIOLOGIQUES.

- Influence de l'âge et du sexe sur l'incidence de la maladie de Biermer.
- Hérité et parentés morbides.
- Les groupes sanguins érythrocytaires chez le Biermerien.

II. - ÉTUDE STATISTIQUE DE CERTAINS SYMPTÔMES CLINIQUES OU COMPLICATIONS.

- Anémie de Biermer et appareil digestif.
- Le foie et la rate chez le Biermerien.
- Symptômes et complications neurologiques et psychiatriques.
- L'angor anémique.

III. — ÉTUDE STATISTIQUE DES CARACTÈRES HÉMATOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES DE L'ANÉMIE DE BIERMER.

- A) Les constantes érythrocytaires et la sidérémie.
- B) Le taux sérique de la vitamine B 12 et de la méthionine.
- C) Les globules blancs.
- D) Les thrombocytes et la crase sanguine.
- E) Protéines sériques et cholestérolémie.

IV. - ÉTUDE CINÉTIQUE DE LA RÉGÉNÉRATION POST-ANÉMIQUE DU BIERMERIEN.

V. - ÉTUDE STATISTIQUE DE CERTAINS ASPECTS DE L'ÉVOLUTION DE L'ANÉMIE DE BIERMER.

- Les rechutes.
- Le problème de la résistance acquise au traitement par le facteur intrinsèque.

VI - RÉPERTOIRE DES OBSERVATIONS.

VII. - CONCLUSION.

VIII. - BIBLIOGRAPHIE.

Notre travail est strictement limité à des cas cliniques correspondant à la définition classique de la maladie d'Addison-Biermer. Le diagnostic étant basé sur les critères cytologiques (mégalo-blastose médullaire, modifications morphologiques des érythrocytes et des globules blancs), l'existence de l'achylie, celle de l'avitaminose B 12, recherchée dans un tiers des cas.

Nous avons donc exclu les mégaloblastoses non biermeriennes par sprue ou lésions organiques du tractus digestif.

Nos malades ont, pour la plupart été hospitalisés lors des poussées initiales ou des rechutes graves ; des bilans systématiques ont ainsi pu être effectués : étude érythrocytométrique, dosages de vitamine B 12 et méthionine sanguine, bilan digestif.

Un grand nombre d'entre eux ont pu être suivis lors des consultations hospitalières (Service du Professeur CROIZAT et du Docteur REVOL) ; de bilans hématologiques systématiques ont été pratiqués lors de ces visites dont la périodicité varie de 3 à 6 mois.

Les données démographiques ont été tirées, en ce qui concerne la France, des statistiques officielles du Ministère de la Santé et de la Population ; en ce qui concerne les Etats-Unis — seul pays pour lequel nous ayons eu besoin de telles données — du « Statistical Abstract of the United States, 1959 » (188 a).

Pour les calculs statistiques, nous nous sommes inspirée principalement de l'ouvrage de LAMOTTE (108 a) ; certaines données numériques ont été empruntées aux tables de FISHER et YATES (60).

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE STATISTIQUE DES DONNÉES ÉTIOLOGIQUES

CHAPITRE PREMIER

INCIDENCE DE LA MALADIE DE BIERMER EN FONCTION DE L'ÂGE ET DU SEXE

L'influence de l'âge et du sexe sur l'incidence de la maladie de Biermer a été très diversement appréciée, bien que tous les auteurs s'accordent à considérer qu'il s'agit d'une maladie de l'adulte, et prédominant dans la seconde moitié de la vie.

1°) DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES.

La statistique la plus importante concernant la maladie de Biermer, celle de WILKINSON (214), indique un pourcentage de 67 % de sujets de plus de 50 ans. Très discutée dans son existence chez l'enfant et l'adolescent, l'affection est rare chez les sujets de moins de 30 ans, son maximum de fréquence se situant, selon CAZAL (32), entre 45 et 60 ans. Après 60 ans, la fréquence semble diminuer, diminution apparente plus que réelle et liée à l'importance progressivement décroissante des couches de population les plus âgées (MEULENGRACHT, 122).

Plus que celle de l'âge, l'influence du sexe a été largement discutée. Pour certains (WHITBY, 213 - NORDENSON, 145) la maladie frappe également les deux sexes, alors que MOSBECK (133), DAVIS et BROWN (46) signalent une large prépondérance dans

le sexe féminin ; 3 fois plus de femmes que d'hommes dans la statistique de ces derniers, établie à Glasgow. Par contre, WINTROBE (220) trouve aux Etats-Unis une nette prépondérance masculine.

Les facteurs raciaux ont été étudiés ; la maladie de Biermer est une affection de la composante nordique de la race blanche ; elle est relativement rare chez les méditerranéens, chez les orientaux, fréquente chez les nordiques ; elle est beaucoup plus rare dans les races noires et jaunes. Nous n'envisagerons pas ces problèmes ethnologiques.

2°) ÉTUDE ANALYTIQUE DE NOTRE STATISTIQUE.

Notre étude porte sur **147 cas**, concernant uniquement des sujets adultes. Soit :

64 hommes (43,5 %)

83 femmes (56,5 %)

Nous retrouvons donc, en ce qui concerne le pourcentage brut, la prédominance féminine notée par les auteurs français (CAZAL - 32, CROIZAT - 43, MALLARME - 120), et par la plupart des auteurs européens.

Mais en fait, ce pourcentage ne donne qu'une image inexacte de la répartition liée au sexe, car la composition de la population varie selon les classes d'âge envisagées ; il convient d'en tenir compte.

a) **La composition de la population** à laquelle appartiennent les sujets étudiés doit tout d'abord être fixée : notre statistique portant sur d'assez nombreuses années, pendant lesquelles cette composition s'est modifiée, il est difficile de déterminer de façon précise cette population de référence. Cependant, compte tenu du fait que les classes les plus anciennes, objet essentiel de notre étude, n'ont pas vu leur composition modifiée par la poussée démographique de l'après-guerre, nous avons cru pouvoir faire une double hypothèse de départ :

— Nous supposerons que la population française, considérée dans son ensemble, donne une image suffisante de la population réelle à laquelle appartiennent les sujets étudiés dans ce travail, dont le recrutement est surtout, mais non exclusivement, local ou régional.

— Nous prendrons comme composition moyenne de la population française — en ce qui concerne les classes d'âge considérées — pour la période 1944-1961, celle de l'année 1955.

Cette composition est, dans les statistiques officielles que nous avons consultées, établie par classes d'âge de 5 ans. Les sujets de plus de 20 ans sont au nombre de 30.104.200, dont 14.182.900 hommes (47 %) et 15.921.300 femmes (53 %).

b) La seule appréciation exacte de la fréquence de la maladie de Biermer dans une classe d'âge et de sexe donnée serait celle qui rapporterait le nombre de cas à l'effectif réel de la classe. Nous ne pouvons le connaître avec précision, étant donné le recrutement de nos malades.

Pour obtenir une image suffisante de cette fréquence, nous avons utilisé l'artifice suivant :

— Dans un premier temps, nous avons rapporté les fréquences réelles à l'effectif des classes correspondantes de la population française.

On obtient ainsi une série de fréquences arbitraires quant à leurs valeurs absolues, mais dont les **valeurs relatives** donnent une image de ce que serait la répartition de fréquence des cas dans des tranches de population d'effectifs égaux.

— On ajuste alors ces fréquences à un effectif total égal à celui de l'échantillon, soit 147.

Les résultats sont les suivants :

Classes d'âge	20 à 45	45 à 55	55 à 65	65 à 75	plus de 75	Total
Hommes						
F réelle	7	8	24	21	4	64
F ajustée	5,213	5,437	22,78	32,22	9,9	75,55
Femmes						
F réelle	9	21	24	23	6	83
F ajustée	7,475	13,84	18,6	21,95	9,58	71,45
Total						
F réelle	16	29	48	44	10	147
F ajustée	12,7	19,275	41,38	54,17	19,48	147
F %	8,6	13,1	28	37	13,3	100

c) De l'examen de ces résultats, on peut tirer divers enseignements :

— La prédominance de l'anémie de Biermer dans les couches âgées de la population est indéniable, mais le maximum de fréquence apparaît ici décalé vers la vieillesse par rapport à celui qui se déduit des résultats bruts.

— Une certaine diminution de fréquence chez le grand vieillard semble cependant exister.

— Une prédominance féminine de l'affection existe dans les classes d'âge les plus jeunes, que vient compenser, dans les classes plus âgées, une prédominance masculine.

d) Il apparaît alors nécessaire de tester statistiquement si, compte tenu de la composition de la population, il existe une influence significative du sexe sur l'incidence de l'anémie de Biermer.

L'influence de l'âge étant admise, on va établir une distribution de comparaison en supposant la non influence du sexe. Pour chaque classe d'âge la fréquence théorique sera calculée en tenant compte de la fréquence totale (Hommes + femmes) dans la classe de l'échantillon, et de la composition de la population correspondante.

On a alors :

Classes d'âge	20 à 45	45 à 55	55 à 65	65 à 75	75 à 90	Total
Hommes						
F réelle	7	8	24	21	4	64
F théorique	8	14,35	21,2	17,4	3,65	64,6
Femmes						
F réelle	9	21	24	23	6	83
F théorique	8	14,65	26,8	26,6	6,35	82,4
Total	16	29	48	44	10	147

On calcule alors les éléments de χ^2 — Sa valeur est de : 6,772 —. Il y a 10 valeurs dans la distribution d'échantillonnage ; on a d'autre part fait appel à 5 valeurs de l'échantillon (nombre de sujets des deux sexes pour chaque classe d'âge) pour déterminer la distribution théorique de comparaison. Le nombre de degrés de liberté est donc de 5. Pour ce nombre, la probabilité correspondant à $\chi^2 = 6,772$ est située entre 0,20 et 0,30, donc **non**

significative (on notera cependant que l'élément de χ^2 correspondant à la classe d'âge 45-55 ans est assez élevé : 5,48 ; pour cette seule classe semble s'observer une réelle influence du sexe sur l'incidence de l'affection).

En résumé la prédominance féminine de la maladie de Biermer, qui apparemment existe dans notre statistique, comme dans celles de nombreux auteurs européens, apparaît **statistiquement très discutable**. Ce n'est qu'à la période de la ménopause féminine qu'elle semble se marquer, tandis qu'une légère prépondérance masculine s'observe chez les sujets plus âgés.

3°) DISCUSSION.

Tous les auteurs s'accordent pour admettre l'influence du vieillissement sur l'incidence de la maladie de Biermer. Les divergences portent, nous l'avons dit plus haut, sur la répartition selon le sexe.

Beaucoup de travaux ne comportent que des données insuffisantes pour une comparaison statistique ; nous avons donc limité notre étude à une confrontation avec l'importante statistique de WINTROBE (220) portant sur 220 sujets de race blanche.

Cette statistique fait état d'une nette prépondérance masculine ; la nôtre à ne tenir compte que des données brutes, d'une prépondérance féminine. Nous avons donc comparé la distribution de fréquence de nos cas à une distribution de comparaison tirée de la statistique de WINTROBE, par ajustement des fréquences à une population ayant la composition de la population française, telle qu'elle est définie plus haut.

Les données démographiques, pour la période 1925-1940 sur laquelle porte la statistique de WINTROBE ont été tirées des « Statistical abstracts of the United states - 1959 (188 a) » ; nous avons dû admettre que la composition de la population dont proviennent les malades de WINTROBE (John Hopkins Hospital) correspond à celle de la population américaine considérée dans son ensemble.

Les calculs ont été effectués comme suit :

a) Pour chacune des deux populations (américaine et française) on exprime l'effectif de chaque classe d'âge en % de la population totale.

b) Pour chaque classe, on calcule le rapport du pourcentage concernant la population française à celui concernant la population américaine.

c) On multiplie ensuite les fréquences réelles observées par WINTROBE par le rapport précité, pour chaque classe.

d) La distribution de fréquence ainsi obtenue est enfin ajustée à l'étendue de notre échantillon, soit 147 cas :

On obtient alors :

Classes d'âge	20 à 45	45 à 55	55 à 65	65 à 75	après 75	Total
Hommes						
Statistique personnelle	7	8	24	21	4	64
Statistique Wintrobe ajustée	7,1	16,2	21,8	15	4,1	64,2
Femmes						
Statistique personnelle	9	21	24	23	6	83
Statistique Wintrobe ajustée	11,2	22,5	25,8	17	6,3	82,8

e) On calcule, alors les éléments du χ^2 et on en tire sa valeur, soit **9,54**. Il y a 9 degrés de liberté. La probabilité correspondant à la valeur obtenue pour χ^2 est de 0,4 ; **non significative**.

Là encore, on notera que c'est pour la classe 45-55 ans qu'apparaît la différence la plus notable (l'élément de χ^2 pour cette classe a pour valeur 4,12).

EN RÉSUMÉ la comparaison de deux statistiques qui, pour les résultats bruts semblent entièrement divergentes, montre, compte tenu des données démographiques, une réelle concordance. Et ceci tend à confirmer notre conclusion précédente quant à l'influence très limitée du sexe sur l'incidence de l'anémie de Biermer.

CHAPITRE II

HÉRÉDITÉ ET PARENTÉS MORBIDES DE LA MALADIE DE BIERMER

La prédisposition héréditaire et le caractère parfois familial de l'anémie de Biermer sont des notions de connaissance ancienne. KLEIN, dès 1891, publie le cas d'une famille où trois frères et sœurs étaient touchés. BRAMWELL en 1899, GILBERT et WEILL, PATEK (149) furent parmi les premiers à décrire de tels cas familiaux.

Mais la fréquence du caractère familial est diversement appréciée. NAEGELI (1931 - 140) l'évalue à 8 %. KAUFMANN et THIESEN (102) en 1939, dans un travail portant sur 48 familles et 169 sujets, trouvent 8 cas de maladie de Biermer à caractère familial (16,7 %). STAMOS (1940 - 188) note une incidence familiale de 7,9 % sur un échantillon de 646 cas.

Des travaux français — au reste assez rares — consacrés à cette question, la seule étude exhaustive est celle de LAMY et BESANÇON (108) qui ont insisté sur les parentés morbides de la maladie de Biermer et la nécessité d'en étudier les relations génétiques avec diverses atteintes organiques ou fonctionnelles de l'estomac.

Achylie, anémie hypochrome achylique, anémie bothriocéphalique, cancers gastriques ont vu leurs relations nosologiques avec la maladie de Biermer précisées puis étudiées sous l'angle génétique : PATEK, FABER-MEL (55), GANSSLEN (65), MEULEN-GRACHT (122), CONNER (38), WINTROBE (220).

De ces parentés morbides, seule celle concernant le cancer de l'estomac sera envisagée ici, car sur celle-ci seulement, notre statistique comporte quelques documents.

MOSBECK (132) constate l'incidence plus grande du cancer gastrique dans les familles comportant un ou plusieurs biermeriens. Cet auteur rapporte les chiffres suivants, pour deux séries comparées,

(L'une de 234 Biermeriens, avec 2881 parents,

(l'autre de 226 sujets sains, avec 2956 parents,

la série de comparaison étant formée de sujets ayant approximativement les mêmes conditions de vie, les mêmes caractéristiques d'âge et de sexe.

Le tableau suivant peut être établi :

	Cancer gastrique —	Cancer œsophagien —	Autre cancer —
Parents de biermeriens	108	16	147
Parents des témoins	33	11	123

Ce tableau met en évidence, de façon très nette, la fréquence élevée du cancer gastrique dans les familles de Biermeriens.

KAUFMANN et Col. (102) trouvent 5 cancéreux gastriques dans leurs 48 familles de un ou plusieurs biermeriens.

ZANCAN (226) compte 8 % de cancers gastriques dans les familles de 74 biermeriens, taux qu'il compare à celui de 0 % dans les familles de 74 cardiaques, et à celui de 3,5 % dans les familles de 85 cancéreux.

LAMY et BESANÇON (108), dans leur statistique personnelle portant sur 54 biermeriens, trouvent 6 fois un cancer gastrique dans l'entourage de leurs malades. La fréquence résultante ne leur semble pas sensiblement différente de celle, de 2,6 % du cancer gastrique parmi les causes de mortalité de l'ensemble de la population.

ÉTUDE DE NOTRE STATISTIQUE.

Nous pouvons pour 62 malades faire état de données suffisantes concernant les antécédents familiaux. Elles se rapportent, en dehors de celles intéressant le père et la mère (soit 124 sujets) à 108 sujets (frères, sœurs, oncle, tante).

Dans trois familles, deux cas de maladie de Biermer ont pu être notés, soit :

- Oncle et nièce,
- Mère et fils,
- Deux frères (non jumeaux).

L'incidence globale de ces cas dans la population étudiée est donc de 3/232, soit 1,3 %.

Ce pourcentage faible n'apporte aucun argument en faveur d'une prédisposition familiale à la maladie de Biermer.

Mais nos données sont évidemment trop incomplètes, étant basées sur des observations non orientées dans le sens de la recherche génétique pour nous permettre aucune discussion.

De même, en ce qui concerne l'incidence du cancer gastrique, nous relevons, dans notre statistique 3 cas chez les pères ou mères des 62 malades précités, ce qui donne un pourcentage de 2,4 % non différente de l'incidence globale du cancer gastrique ; un cas est noté par ailleurs chez la sœur d'un malade.

Pour l'ensemble des parents directs (père et mère) 9 cancers à localisation extra-gastrique ont été notés. Pour cette série, le pourcentage des cancers gastriques par rapport à l'ensemble des tumeurs malignes est donc de 25 %, soit du même ordre que le pourcentage général pour l'ensemble de la population.

CHAPITRE III

LES GROUPES SANGUINS ÉRYTHROCYTAIRES CHEZ LE BIERMERIEN

Divers auteurs ont étudié la répartition des groupes sanguins chez les sujets atteints d'anémie de Biermer. BUCHANAN et HIGLEY, en 1921 (25), ne trouvent pas de différence dans l'incidence des divers groupes chez les malades et dans un lot témoin (457 cas d'anémie de Biermer étudiés). Par contre bien plus récemment FRASER ROBERTS (61) en 1956, étudiant la répartition des groupes ABO dans 1114 cas d'anémie de Biermer, provenant de 6 centres hématologiques d'Angleterre, constate une prédominance hautement significative du groupe A, ceci de façon équivalente dans les deux sexes. CREGER et SARTOR (40) en 1956, à San Francisco, trouvent pour un lot de 115 malades, un pourcentage de 51,3 % de groupe A et de 37,4 % de groupe O ; alors que les pourcentages normaux trouvés à San Francisco pendant la même période, à la banque de sang, sont respectivement de 38,1 % pour le groupe A et de 47 % pour le groupe O. Cette prédominance, statistiquement significative, du groupe A a été rapprochée par ces auteurs de celle notée par AIRD et BENTALL (1) en 1953, chez les sujets atteints de cancer gastrique.

CALLENDER et Col. (27) en 1958, ne retrouvent pas sur 264 biermeriens, la prédominance du groupe A, mais en colligeant les statistiques de plusieurs centres, ils constatent que le groupe A présente une incidence plus forte de maladie de Biermer. Des constatations analogues sont faites par CAMBIER (28), en 1959, qui les rapprochent d'un habitus particulier du Biermerien.

NOTRE STATISTIQUE porte sur 72 sujets, en ce qui concerne l'étude des groupes ABO, sur 67 pour les groupes Rh. Ceci avec les résultats suivants :

Groupe A : 37 cas	51,5 %
B : 2 cas	2,8 %
AB : 0 cas	0 %
O : 33 cas	45,7 %
Rh + : 53 cas	87,76 %
Rh — : 14 cas	16,23 %

Ces résultats ont été comparés avec ceux obtenus lors des groupages effectués au Centre de Transfusion de Lyon depuis 10 ans, soit :

Groupe A : 46 %	Rh + : 82,7 %
B : 9 %	Rh — : 17,3 %
AB : 3,4 %	
O : 41,6 %	

Il n'existe aucune différence significative, de façon évidente, entre les pourcentages des lots témoins et « malades » en ce qui concerne les groupes Rh —. Pour les groupes ABO, notre statistique part sur un nombre de cas insuffisant pour permettre une conclusion. En effet le pourcentage de groupe A, plus élevé chez les malades que chez les témoins a une limite inférieure d'intervalle de sécurité à 40 %, pour le seuil de probabilité 5 %. Nos résultats, tout en s'orientant dans le sens prévisible d'après les statistiques importantes, ne peuvent donc pas être considérés comme statistiquement significatifs. Pour le groupe O, la limite inférieure de sécurité du pourcentage qui est de 34,3 %, interdit à plus forte raison, toute déduction. Quant au très faible pourcentage du groupe B chez nos malades, il n'est pas significatif, car la limite supérieure de l'intervalle de sécurité (calculée ici en évaluant la distribution du pourcentage par la distribution de Poisson) atteint la valeur 9 %, qui est celle du lot témoin.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE STATISTIQUE DE CERTAINS SYMPTOMES CLINIQUES

CHAPITRE PREMIER

ANÉMIE DE BIERMER ET TUBE DIGESTIF

Les relations entre l'anémie de Biermer et l'appareil digestif sont constantes et bien classiques, tant sur le plan de la séméiologie clinique que sur celui des mécanismes étiopathogéniques. Une analyse détaillée de ces signes et de leur valeur sortirait du cadre de ce travail. Nous ne ferons donc qu'étudier brièvement la fréquence, chez nos malades, de quelques-uns des signes les plus marquants et surtout celle de certains caractères étiologiques et évolutifs. Nous étudierons dans l'ordre, la glossite et les signes buccaux, l'estomac du biermerien, les manifestations intestinales.

LA GLOSSITE

Tous les traités et travaux classiques notent avec une fréquence de l'ordre de 60 % la présence chez le biermerien d'une langue décapillée, vernissée, douloureuse (152).

Notre statistique n'apporte en ce domaine aucune donnée originale. Dans 112 observations sur 147, l'état de la langue a été consigné notant :

— dans 37 cas, une langue normale,
— dans 75 cas, un état morphologique anormal de la langue, qui, il faut le dire, ne réalisait que rarement le classique aspect de la glossite de Hunter (dans la mesure où la description clinique était suffisamment détaillée pour permettre une conclusion); plus souvent, semble exister un simple aspect lisse, décapillé de la langue, analogue à celui des anémies ferriprives, et d'ailleurs fréquemment associé à des rhagades; le tout rétrocedant rapidement sous l'influence du traitement anti-pernicieux et martial.

L'ESTOMAC DU BIERMERIEN

Les relations de l'anémie de Biermer avec l'estomac ne seront envisagées qu'en ce qui concerne 3 ordres de données :

- Anémie de Biermer et gastrectomie ;
- La gastrite du biermerien ;
- Le cancer gastrique chez le biermerien.

1) Anémie de Biermer et gastrectomie.

A) Anémie de Biermer et gastrectomie totale.

L'avitaminose B 12, conséquence logique de la gastrectomie totale, semble de révélation tardive, 2 à 7 ans après l'intervention selon FAUVERT (57), PAULSON et HARVEY (150), CATTAN et HILLEMAND (31). La survie, souvent réduite, des opérés, minimise son incidence en regard de celles des anémies ferriprives et protéoprives par troubles du transit.

C'est une **séquelle** inéluctable de la gastrectomie totale, comme le démontre l'étude de PAULSON et HARVEY (150) qui ont pu analyser le devenir hématologique éloigné de 27 gastrectomisés totaux (sur 80 opérés). Ce n'est donc pas une anémie de Biermer chez un gastrectomisé et nous avons cru, de ce fait devoir éliminer de notre statistique les deux malades chez qui une anémie mégaloblastique était survenue dans les suites d'une gastrectomie totale.

B) Anémie de Biermer et gastrectomie partielle.

— DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES.

L'existence d'une relation causale entre une gastrectomie partielle et une anémie de Biermer survenant dans ses suites reste très douteuse. La statistique de NOEGELI (140), portant sur 6000 gastrectomies larges, ne comporte que 3 cas d'anémie biermerienne (soit 0,05 %). FLEISCHAKER et KLIMA (60 a), de leur côté ne trouvent que 3 % des sujets atteints de maladie de Biermer qui présentent, dans leurs antécédents, une gastrectomie. Cette faible corrélation entre l'anémie de type biermerien et la résection gastrique est soulignée d'ailleurs par bien d'autres auteurs (FINSTERER (59)).

Les rares cas d'anémie biermerienne authentique cliniquement consécutifs à une gastrectomie partielle ne permettent de formuler aucune conclusion générale quant à leur pathogénie. On a parlé (MEYER et SCHWARTZ (126) d'une addition des effets de la résection gastrique à d'autres facteurs, de nature constitutionnelle. On conçoit en effet qu'une atrophie gastrique encore insuffisante à se manifester puisse voir ses conséquences brusquement aggravées par des troubles du transit.

Les altérations histologiques de la muqueuse gastrique consécutives à la gastrectomie peuvent-elles par contre, en l'absence de terrain biermerien préexistant, aboutir à la suppression de la sécrétion de facteur intrinsèque? Cela semble vraisemblable pour le malade de HALSTEAD dont ALBAHARY rapporte l'observation — non publiée —, mais tout à fait exceptionnelle (3).

Dans l'ensemble donc, et si l'on s'en tient aux cas d'anémie de type Biermerien, en éliminant les simples anémies macrocytaires et celles dans lesquelles existent des multicarences vitaminiques et un syndrome de sprue, on peut considérer qu'une anémie pernicieuse de survenue tardive, chez un ancien gastrectomisé, a toute chance d'être une anémie de Biermer vraie, dont seule peut-être l'apparition a été rendue plus précoce du fait de l'intervention.

— DANS NOTRE STATISTIQUE, 7 malades (sur 147) sont d'anciens gastrectomisés (4 %).

L'un de ces malades (obs. n° 7) présente un particulier intérêt : l'indication de la gastrectomie avait en effet été posée sur une

image radiologique suspecte, évoquant le néoplasme gastrique ; une gastrectomie partielle fut pratiquée et l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire révéla une gastrite atrophique. Deux ans plus tard le sujet présentait une anémie de Biermer.

Chez les autres malades (Obs. n^{os} 61, 67, 96, 132, 134, 151) l'anémie de type biermerien est apparue plus ou moins tardivement après l'intervention (de 7 à 30 ans) et la liaison étiologique possible avec celle-ci semble bien peu probable. Pour plusieurs malades, d'ailleurs, la possibilité d'une révélation clinique retardée de l'anémie de type biermerien, du fait de traitements « fortifiants » à la vitamine B 12 semble peu probable, l'intervention ayant eu lieu à une époque où ces médications n'avaient pas leur vogue actuelle.

Il faut en outre noter que les facteurs déclenchants ou révélateurs de l'anémie sont ici de type très banaux (épisode infectieux, changement de climat, éthyliisme, etc...) et sans rapport avec le fonctionnement gastrique.

2) L'achylie et la gastrite du biermerien.

Connue depuis Knud FABER et BLOCH (55), l'achylie est actuellement considérée, malgré certaines discussions, comme un **critère essentiel** de l'anémie de Biermer. A ce terme d'achylie, correspond un triple déficit, conséquence de l'atrophie glandulaire de la muqueuse gastrique : anachlorhydrie, déficience en pepsine, déficience en facteur intrinsèque. Ces trois carences, en règle générale, apparaissent dans l'ordre précité, en fonction de l'importance et de l'étendue des lésions anatomiques. Et il n'existe que de rares exceptions à cette règle, dans lesquelles le manque de facteur intrinsèque s'oppose à un suc gastrique normal, une muqueuse anatomiquement peu ou pas lésée. La statistique de WILKINSON et ISRAEL est, à ce point de vue, significative : sur 700 cas d'anémie de Biermer, ces auteurs n'ont noté que deux fois l'absence d'achylie (214).

Nous avons éliminé de notre statistique tous les malades qui ne présentaient pas d'anachlorhydrie ; il s'agissait en fait d'ailleurs dans ces cas d'anémies mégalo-blastiques non biermeriennes, cataloguées comme telles sur la foi de divers critères : les unes étaient

liées à des anomalies importantes du transit digestif (anastomoses, résections étendues, syndrome de sprue) ; d'autres à une cirrhose hépatique éthylique ; certaines enfin ne présentaient pas de diminution du taux sanguin de la vitamine B 12 et ne réagissaient pas à la thérapeutique par cette vitamine.

Les données de l'examen gastroscopique sont assez modestes dans notre statistique. 11 malades seulement ont été examinés à ce point de vue.

L'endoscopie est restée isolée, sans biopsie de muqueuse concomitante, ni répétition de l'examen au cours de l'évolution. Il n'y a pas eu d'examens chez les parents du malade.

Dans 3 cas, la muqueuse est apparue normale ou subnormale, un peu pâle.

Dans les 8 autres cas, la gastroscopie (Prof. GIRARD, Prof. VACHON, Dr WEGELIN) montre une gastrite atrophique. Nous n'avons pas ici à discuter les modalités de l'aspect endoscopique. Un seul cas mérite qu'on en décrive plus longuement l'aspect ; il s'agissait d'une femme de 65 ans, chez qui l'endoscopie (Prof. GIRARD (151) montrait un état polypoïde de la région antrale et sur la face postérieure de la région prépylorique deux petites formations polypeuses, ayant l'aspect que l'on décrit comme état précancéreux de la muqueuse dans l'anémie de Biermer. 7 ans plus tard cette malade venait mourir dans le Service du Prof. CROIZAT, dans un tableau de cancer digestif ; l'anémie semblant par contre bien contrôlée par le traitement. Et l'autopsie confirmait l'existence d'un gros polype dégénéré de la grande courbure, accompagné de plusieurs polypes de la région prépylorique.

3) Les tumeurs gastriques du biermerien.

Les néoformations gastriques du biermerien sont de connaissance récente, leur développement n'ayant été possible que du jour où ces malades ont présenté une survie suffisante.

A) Les Tumeurs bénignes.

La fréquence des tumeurs gastriques bénignes au cours de l'évolution de l'anémie de Biermer a été soulignée par de nombreux auteurs.

RIGLER et KAPLAN (165), sur 211 cas, trouvent une incidence de 6 % des tumeurs bénignes.

DEBRAY et col. (48) sur 41 cas en relevent 6, soit 14 %.

Le même pourcentage (14 %) est noté par SCHINDLER (174), par WELDE (205).

Ces tumeurs gastriques bénignes, petites, cliniquement silencieuses, sont des découvertes d'examen systématique, endoscopique et radiologique.

Nous ne pouvons apporter, à ce sujet, aucune donnée valable, car l'examen gastroscopique n'a été pratiqué que chez 11 de nos malades, et l'examen radiologique chez 41. Dans un de nos cas, analysé ci-dessus, la dégénérescence d'un polype gastrique a pu être vérifiée. Dans un autre cas une image radiologique suspecte, mais non évolutive dans l'avenir immédiat, fut retrouvée au bout de deux ans avec un aspect certain de malignité, que vint confirmer l'évolution fatale.

Nous n'ajouterons donc aucun commentaire à ces données actuellement classiques.

B) Les tumeurs malignes.

La notion de l'augmentation de fréquence du cancer gastrique chez le Biermerien est actuellement bien établie. RIGLER et KAPLAN (165) sur 23.221 autopsies de sujets de plus de 45 ans, trouvent 293 cas d'anémie de Biermer, dont 36 avec cancer gastrique associé. La fréquence du cancer gastrique chez le biermerien leur apparaît trois fois plus grande que chez les autres sujets.

RAMBACH (160 a) note 5,5 % de cancer gastrique pour l'ensemble des sujets étudiés par lui, et 22 % chez les Biermeriens.

Sur 100 cancéreux, il y a selon COTTI (39), 20 à 40 sujets atteints de cancer gastrique ; la fréquence de la localisation gastrique atteint par contre 85 % chez les cancéreux biermeriens.

MOSBAEK et VIDEBAEK (132), étudiant 300 biermeriens, La DUE et col. (106), confirment cette notion de fréquence triple ou quadruple de la fréquence générale qu'atteint le cancer gastrique chez le biermerien.

Quant à la fréquence absolue de la complication néoplasique gastrique chez le biermerien, elle est évaluée de façon variable : 3,5 % pour NIEMETZ (142), 1,7 % seulement pour NORCROSS et col. (144).

Le moment d'apparition de la dégénérescence néoplasique semble, pour la plupart des auteurs, tardif ; 5 à 9 ans pour NORCROSS et col. (144), 6 ans dans un cas de GAY et SANNAZZARI (66), et jusqu'à 24 ans dans un cas de NIEMETZ (142).

Certains auteurs ont enfin étudié l'existence d'une corrélation entre les distributions géographiques des anémies de Biermer et du cancer gastrique (PAYNE, 154) ; l'influence possible de l'apport de certains oligo-éléments (cobalt), a enfin été discutée.

DANS NOTRE STATISTIQUE, 93 malades ont pu être suivis pendant plus de 6 mois ; la moitié de ces derniers a pu l'être pendant 4 ans et plus. C'est en fonction de ces données, que doit être appréciée la fréquence trouvée pour le cancer gastrique chez nos malades.

Cinq cas seulement (Obs. n^{os} 27, 69, 71, 74, 89) ont en effet été relevés ; dans un cas, anémie biermerienne et cancer ont été découverts simultanément ; dans deux cas, c'est au bout de 3 et 4 ans que le cancer s'est manifesté ; dans les deux derniers cas c'est après 7 ans seulement, qu'il est noté. Ceci, chez des sujets qui ne présentaient aucune rechute de leur syndrome anémique ; seul le fer sérique bas, contrastant avec la macrocytose, pouvait, du point de vue hématologique, éveiller l'attention.

Cette chronologie et cette fréquence sont donc en accord avec les données exprimées par divers auteurs cités plus haut.

LES MANIFESTATIONS INTESTINALES.

Divers auteurs ont mis l'accent sur l'importance de la symptomatologie diarrhéique au cours de l'anémie de Biermer. WINTROBE (220) la rencontre dans la moitié des observations, BOUCHUT et FROMENT (20) dans 15 cas sur 40 ; MONGES (129), GAY (67) décrivent de véritables formes diarrhéiques disparaissant sous l'influence de l'hépatothérapie.

DE NOS MALADES, **treize seulement** ont présenté un syndrome diarrhéique d'intensité suffisante pour avoir été noté, soit que la persistance du trouble, sa résistance à la thérapeutique inquiète le malade ; soit que l'aspect soit franchement dysentérique (obs. n^o 8), ou évoque même un syndrome abdominal aigu (obs. n^o 75).

Les **troubles du transit du grêle** ont été étudiés radiologiquement chez 20 de nos malades. 8 présentaient un transit absolument normal ; chez 12 autres, par contre (dont 3 présentaient un syndrome diarrhéique), on relevait des anomalies notables du transit.

Ces anomalies, étudiées par F. PINET dans sa thèse (156), sont le plus souvent localisées à la partie inférieure de l'intestin grêle : la durée du transit est modifiée (dans un sens ou dans l'autre) ; il existe fréquemment une aéroiléie et des signes liquidiens (œdème des plis, aspect « nuageux » de la baryte) ; le tonus du grêle est perturbé, le plus souvent dans le sens de l'atonie.

Après traitement, les signes « liquidiens » disparaissent en général, mais les anomalies du transit persistent, même après traitement par l'acide folique, ce qui peut faire discuter leur nature primitive et un rôle possible dans le déclenchement de l'épisode anémique.

EN CONCLUSION, notre statistique semble en accord avec les données classiques en ce qui concerne les relations entre anémie de Biermer et tube digestif. Nous ne possédons pas de documents suffisants pour juger de la fréquence réelle du néoplasme gastrique chez nos malades.

CHAPITRE II

LE FOIE ET LA RATE CHEZ LE BIERMERIEN

L'existence de formes splénomégaliqes ou hépatosplénomégaliqes de la maladie de Biermer est de connaissance ancienne (STRUMPELL, FERRATA et STORTI (58), P.E. WEILL (52). Il semble cependant que la fréquence de ces faits ait été surévaluée par les anciens auteurs, à une époque où l'anémie pernicieuse restait encore mal individualisée et pouvait englober sous ce vocable des anémies hémolytiques diverses, des réactions myéloïdes d'étiologies variées, voire des hémopathies malignes.

Cependant l'atteinte hépatosplénique a une réalité anatomique, que la pratique des ponctions couplées a prouvée, en montrant l'existence de foyers hémopoïétiques dans le foie et la rate. Mais cette atteinte reste le plus souvent sans traduction clinique et sans retentissement fonctionnel.

Le cadre des formes hépatomégaliqes et splénomégaliqes de la maladie de Biermer reste donc assez limité, de l'avis de la majorité des auteurs.

BIGGS (14) note la splénomégalie dans 3 à 4 % des cas, en accord avec MALLARMÉ (120) ; ce dernier, en collaboration avec LAFFITE (107), étudie l'infiltration mégaloblastique du foie et de la rate chez un biermerien présentant une hépatosplénomégalie, régressive par le traitement ; un cas analogue est rapporté par P.E. WEILL et col. (52).

Des pourcentages plus élevés sont relevés par DAVIS et BROWN (46), 20 % des cas.

A l'hypertrophie hépatosplénique semble s'associer assez souvent l'ictère, connu depuis le mémoire initial de SYLLABA (1904). Sa nature hémolytique, admise par la plupart des auteurs (mais remise en question par les travaux modernes sur la biligénèse d'origine porphyrinique), semble indiscutable dans certains cas. Telles les observations de GINGOLD, FLORESCO et DUPESCO (73), celle de CHIRAY et Guy ALBOT (36) ; dans cette dernière, il existait une diminution de la résistance osmotique des hématies, et la réaction thérapeutique aux antipernicieux, médiocre au début, ne se manifesta qu'après splénectomie.

ÉTUDE DE NOTRE STATISTIQUE.

Sur nos 147 sujets, 140 ont eu un examen clinique valable de l'état hépatosplénique.

Le **foie** était de dimensions normales chez 92 malades. Dans 48 cas, existait une hépatomégalie, mais elle semblait pour 21 d'entre eux, explicable par un éthylisme avoué ou par la constatation de signes biologiques de sclérose hépatique.

Dans 27 autres cas, 16 présentaient une hépatomégalie isolée, 11, une hépatosplénomégalie, mais cette dernière n'était d'importance clinique réelle que dans **5 cas**, que nous retiendrons **seuls**, ce qui représente un pourcentage de **3,5 %** (obs. n^{os} 1, 73, 77, 79, 139).

Il nous semble intéressant de signaler la corrélation qui semble exister entre une hépatosplénomégalie importante (3 à 4 travers de doigt) et les modifications de la résistance osmotique.

En effet, sur 31 mesures de la résistance globulaire osmotique effectuées chez nos malades, il n'a été trouvé que 7 fois une diminution significative de cette résistance (portant essentiellement sur la résistance initiale.)

De ces 7 cas, 5 concernent les sujets précités, porteurs d'une hépatosplénomégalie ; les deux autres cas concernent des malades chez qui était notée une hépatomégalie, dans un cas, un ictère dans l'autre.

Obs. N°	Ictère	Foie	Rate	H i	H t	Mégalob. médull.	H.V.D.B. bilirub. mgr/100 ml
I	subict.	+++	+++	5	3	49 %	?
73	subict.	++	++	5,8	3,4	+	0,4
77	subict.	+++	++	6,0	3,2	+	/
79	subict.	++	++	5,4	3,6	+	0,25
139	Ictère franc	+++	+++	5,4	3,8	60 %	0,25

Chez tous ces malades, les réactions thérapeutiques se montrèrent favorables ; l'hépatomégalie, la splénomégalie, l'ictère régressèrent rapidement sous l'influence des antipernicieux.

EN CONCLUSION, nos résultats concordent donc bien avec ceux rapportés dans la littérature. Les formes hépatosplénomégali-ques sont peu fréquentes si l'on élimine les diagnostics erronés de maladie de Biermer, tels que ceux que peut entraîner la constatation d'éléments médullaires d'aspect mégalo-blastique au cours d'un syndrome hémolytique. Elles comportent, de façon quasi constante, l'association d'une note hémolytique.

CHAPITRE III

LES SYNDROMES NEURO-ANÉMIQUES

Les aspects neurologiques et neuro-psychiatriques de la maladie de Biermer ne seront abordés dans ce travail que sous un angle statistique, sans recherche d'une analyse originale dans le domaine clinique.

Il importe en effet de rappeler que les malades qui font l'objet de cette étude ont, de façon générale, été examinés par un hématalogiste et pour un syndrome anémique ; très rares sont ceux qui ont vu leur symptomatologie initiale dominée par les troubles nerveux. Ce qui limite la valeur d'une confrontation entre nos données et celles d'auteurs ayant étudié spécialement les syndromes neuro-anémiques.

1°) DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES.

L'incidence des syndromes neuro-anémiques a été très diversement appréciée selon les auteurs ; les uns englobant dans ce cadre les simples paresthésies, les autres, non.

Les syndromes neuro-anémiques « stricto sensu », avec leur symptomatologie de dégénérescence combinée des cordons postérieurs et latéraux (ALAJOUANINE - 2) étaient, il y a une trentaine d'années considérés comme fréquents, touchant de 20 % (YOUNG - 225) à 30 % (SMITHBURN - 185), et 40 % (GOLDHAMMER - 77) des malades.

La fréquence des atteintes paresthésiques était, à la même période, évaluée à 80-90 % des cas (SMITHBURN - 185), (DAVISON - 47).

Actuellement, et depuis surtout que la vitaminothérapie est venue remplacer l'hépatothérapie, la fréquence des formes graves comme celle des atteintes plus frustes semble s'être considérablement réduite. C'est ainsi que DAVIDSON (45), DAVIS et BROWN (46), WINTROBE (220) s'accordent à évaluer à 10 %

des cas au maximum la fréquence des atteintes neurologiques graves (dégénérescence combinée) ; l'incidence des formes frustes (paresthésiques) tombant à 30 %.

Quant aux troubles psychiques, leur fréquence semble bien difficile à chiffrer. Là encore, les petites modifications caractérielles peuvent être considérées comme très habituelles, s'opposant aux grands syndromes psychiatriques qui sont rares si l'on élimine les associations morbides (PREU - 160, HERMAN (92), SAMSON (170).

2°) ANALYSE DE NOTRE STATISTIQUE.

124 malades sur 129 peuvent être considérés comme ayant été examinés de façon correcte au point de vue neurologique, au cours de la première poussée anémique.

37 malades sur 49 vus à l'occasion d'une rechute (la première atteinte ayant été ou non comprise dans les cas précédents) ont eu, de même un examen neurologique suffisant.

Nous examinerons successivement ces deux éventualités :

1) Manifestations neurologiques constatées au cours de la première poussée anémique.

a) **Les formes neurologiques graves se sont montrées peu fréquentes** : dix malades sur 124, soit 8 %. Ceci comme dans la plupart des statistiques contemporaines.

Dans un cas (obs. n° 89) la symptomatologie était à prédominance pyramidale, mais avec association de douleurs de type polynévritique.

Dans tous les autres cas (obs. n°s 4, 33, 56, 70, 75, 76, 82, 91, 127) existait, à des degrés divers de gravité, un tableau de sclérose combinée subaiguë de la moelle, avec prédominance des troubles ataxiques.

3 de ces malades présentaient un signe de Babinski bilatéral ; 4 autres une simple exagération des réflexes ostéo-tendineux ; ceux-ci étaient par contre abolis chez 4 autres sujets. Un malade présentait des troubles sphinctériens. Chez 3 patients enfin, des troubles psychiques notables étaient relevés, avec dans un cas une allure grave de délire hyperthermique (obs. n° 70).

Deux de ces malades sont morts précocement (obs. n^{os} 70 et 82), du fait semble-t-il de la gravité de l'anémie ; trois ont été perdus de vue. Chez un malade (obs. 89), les troubles se sont aggravés malgré l'utilisation de la vitamine B 12 à doses massives, mais cette résistance à la thérapeutique semble liée à l'apparition d'un néoplasme gastrique intercurrent. Les autres malades ont vu leurs troubles régresser sous l'influence de la thérapeutique, mais ceci seulement après plusieurs mois de traitement.

b) Une **symptomatologie neurologique fruste** a été notée chez un assez grand nombre de sujets :

Paresthésies et troubles mineurs de la sensibilité profonde chez 32 malades (soit 26 % des cas).

Petits troubles caractériels (irritabilité, fatigabilité, somnolence) chez 10 malades (8 % des cas).

c) **L'examen objectif** montre pour ces sujets atteints de troubles mineurs, au demeurant souvent âgés et parfois porteurs de tares associées, comme chez ceux apparemment indemnes de tares neurologiques, les anomalies suivantes :

Sur 114 malades :

- Réflexes ostéo-tendineux normaux :
rotuliens : 87 - achilléens : 85.
- Réflexes ostéo-tendineux exagérés :
rotuliens : 14 - achilléens : 14.
- Réflexes ostéo-tendineux abolis :
rotuliens : 13 - achilléens : 15.

Le **signe de Babinski** a été noté 7 fois, isolé dans deux cas, associé à une aréflexie dans les 5 autres.

On peut donc dire que dans notre statistique, 70 % environ des malades n'ont présenté, lors de la première poussée anémique, aucune symptomatologie neurologique objective.

2) **Manifestations neurologiques constatées au cours des rechutes anémiques** (37 cas).

a) Des formes neurologiques graves ont été notées chez **5 malades** sur 37, soit 14 % des cas ; ce pourcentage ne se montre pas significativement différent de celui relevé lors des poussées initiales ; le seuil de probabilité atteint étant seulement de 0,30 (critère du χ^2) (obs. n^{os} 3, 24, 41, 46, 130).

La symptomatologie était, chez ces malades essentiellement ataxique, sauf chez un sujet qui présentait des douleurs intenses à type de broiement dans les jambes.

Les réflexes étaient normaux chez 3 malades, abolis chez un, exagérés chez un autre ; aucun signe de Babinski n'a été noté ; un malade présentait des troubles visuels (éblouissement, baisse visuelle) ; chez un sujet enfin des troubles psychiques majeurs étaient notés.

L'évolution de ces troubles n'a pu être précisée que dans 3 cas, leur régression semblant plus lente que lors des poussées initiales. Une aréflexie définitive a été notée.

b) Des **paresthésies** ont été signalées chez 10 malades (27 % des cas), des troubles psychiques mineurs chez deux.

c) L'examen objectif de ces sujets et de ceux apparemment indemnes montre :

— réflexes ostéo-tendineux normaux :	27 cas
— exagérés :	1 cas
— abolis :	4 cas

Le signe de Babinski est présent dans un cas, associé à une aréflexie.

Là encore on trouve donc environ 70 % de sujets ne présentant aucun signe neurologique objectif.

3) Notre statistique ne comporte **aucune forme neurologique pure, aucune rechute à symptomatologie extra-anémique.**

Dans quelques cas, l'épisode révélateur était de nature psychiatrique (obs. 130, tentative de viol), ou neurologique grave (obs. 70, 68 et 76), mais l'anémie y demeurait cependant le maître symptôme, ne laissant guère de place à la discussion d'une autre étiologie que la maladie de Biermer.

EN CONCLUSION nous voudrions souligner les points suivants :

Notre statistique, recueillie essentiellement dans un service d'hématologie ne peut prétendre évaluer la fréquence réelle des atteintes nerveuses d'origine biermerienne.

Le **pourcentage des complications neuro-psychiatriques de l'« anémie de Biermer »** nous est apparu, comme à la plupart des auteurs ayant récemment étudié ce problème, assez faible en regard de celui autrefois admis.

CHAPITRE IV

L'ANGOR ANÉMIQUE

L'attention a été attirée sur l'existence de syndromes angineux au cours de l'évolution des anémies, dès 1918, par HERRICK et NUZUM (93). WILLIUS et GIFFINS (216), colligeant 1.560 cas d'anémie pernicieuse, examinés à la Mayo Clinic, notent parmi eux 43 cas d'angor, soit 2,7 %.

En 1930, REICHEL (160 a), à la clinique de Wenckebach ne relève que 3 cas d'angor sur 114 anémies pernicieuses, soit 0,9 %. Chez un seul de ces malades, âgés de 57, 57 et 71 ans, l'origine fonctionnelle pouvait être admise, au vu des données nécropsiques.

En 1941, FROMENT, GUIRAN et GALY (63) trouvent, pour l'ensemble des anémies sévères, un pourcentage de 10 à 15 % de manifestations angineuses, apparaissant lorsque le chiffre globulaire tombe aux environs de 2 millions - 1,5 million, l'hémoglobine à 30 à 40 % ; pour ces auteurs, l'anémie pernicieuse de Biermer serait plus génératrice de signes angineux que les autres étiologies.

ÉTUDE DE NOTRE STATISTIQUE.

De nos 147 malades, 18 ont présenté **un syndrome douloureux précordial**, soit **12 %** des cas.

De ces malades, **3** avaient une angine de poitrine connue, qui, dans un cas, a récidivé au cours de la poussée anémique, après une accalmie de 12 ans (obs. n° 72) ; dans deux autres cas (29, 66) les signes angineux se sont aggravés parallèlement à l'anémie.

11 malades, soit 7 % des cas, présentaient un angor d'effort typique, bien qu'enrichi de manifestations dyspnéiques et de palpitations, et disparaissant avec la réparation de l'anémie.

L'absence de vérification anatomique, le fait que la plupart des malades ont dépassé la soixantaine (âge moyen 64 ans $\pm$ 5,3 ans) ne permettent pas de rattacher avec certitude ces douleurs angineuses à une insuffisance coronarienne fonctionnelle pure de tout désordre anatomique coronarien, bien que la chose paraisse vraisemblable.

Chez 4 malades enfin, il s'agissait de cardialgies atypiques, ne pouvant, en toute certitude, être rangées dans le cadre étudié.

TROISIÈME PARTIE

ÉTUDE STATISTIQUE DES CARACTÈRES HÉMATOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES DE L'ANÉMIE DE BIERMER

CHAPITRE PREMIER

LES CONSTANTES ÉRYTHROCYTAIRES ET LA SIDÉRÉMIE

L'atteinte de la série érythrocytaire reste le caractère primordial de la maladie de Biermer. Quantitative, elle justifie une étude cinétique de l'érythropoïèse. Qualitative, elle altère le profil érythrocytaire et la charge hémoglobinique, objets de la biométrie globulaire.

Nous envisageons, dans un autre chapitre, certains aspects du problème cinétique de la régénération globulaire. Dans ce qui suit, par contre, seront étudiées les caractéristiques érythrocytométriques, aux divers moments de l'évolution de la maladie de Biermer, et leur valeur séméiologique. Il nous a paru indispensable de ne pas séparer de cette étude celle de la sidérémie, étant donné ses relations étroites avec l'évolution du processus anémique.

Nous avons par contre délibérément renoncé à reprendre l'étude de cet élément essentiel de l'analyse érythrocytométrique qu'est la courbe de Price-Jones, précédemment envisagée, dans ce même laboratoire par Mme CHIPPAULT-HIPPOLYTE (Thèse Lyon, 1954) (35) et G. PAYEN (Thèse Lyon 1954) (153) ; nous ne pouvions en effet apporter d'éléments nouveaux à ce sujet.

MOYENS D'ÉTUDE.

Les **techniques hématologiques** employées sont très classiques. La détermination des constantes érythrocytaires a été effectuée selon les données de WINTROBE (220), répandues en France par CAZAL (32) et CAMO (29), CREYSSEL et BOSSON (41), elles ont été rassemblées dans la thèse de G. PAYEN (153). Le taux d'hémoglobine a été déterminé photométriquement par la technique de SAHLI, en utilisant l'hémoglobinomètre Zeiss.

Le **taux de fer sérique** a été déterminé par la technique de HEILMEYER et PLOTTNER (88). La **capacité latente de fixation du fer du sérum** a été évaluée par la technique de SCHADE et CAROLINE (171).

NOTRE PLAN d'étude sera le suivant :

Dans un premier chapitre, nous envisagerons les caractéristiques hématologiques du biermerien non traité.

Nous étudierons ensuite l'évolution de ces mêmes caractères au cours de divers stades évolutifs, en négligeant ici l'aspect cinétique.

Nous aborderons enfin l'étude de la valeur séméiologique des diverses constantes qui, complétant la numération globulaire, permettent d'apprécier l'état hématologique ; et nous tenterons de schématiser leur évolution générale et leurs corrélations.

I) CONSTANTES ÉRYTHROCYTAIRES ET SIDÉRÉMIE CHEZ LE BIERMERIEN NON TRAITÉ.

A) ÉTUDE ANALYTIQUE DE NOTRE STATISTIQUE

Nous envisagerons successivement les données numériques de base, les constantes dérivées, la sidérémie.

1°) **Les constantes érythrocytaires de base : numération globulaire, taux d'hématocrite, taux d'hémoglobine.**

Tous les auteurs s'accordent pour considérer que l'anémie de Biermer peut se révéler cliniquement avec un degré très variable de déglobulisation, et les observations classiques de NOEGELI, de

QUINCKE font état d'anémies extrêmes atteignant 100.000 G.R./mm³.

En l'absence de données statistiques précises, nous aborderons donc immédiatement l'étude de nos données personnelles.

a) Globules rouges (G.R.).

Au moment de l'hospitalisation, la dispersion des chiffres de globules rouges/mm³ est, comme on pouvait s'y attendre, extrême (de 0,6 millions à 3,5 millions/mm³). La forme de l'histogramme de répartition des valeurs individuelles se rapproche du type **lognormal** (test par la technique des probits).

La **moyenne arithmétique** des chiffres globulaires initiaux est, pour l'ensemble des cas, de **1,68 millions/mm³** (174 cas).

Le chiffre moyen — plus valable — **déduit de la moyenne logarithmique** est **1,58 millions/mm³** (les valeurs correspondant à deux écarts-types sont respectivement 750.000 et 3.330.000/mm³).

Cette très grande dispersion n'a rien d'étonnant ; le chiffre globulaire « initial » est, en réalité, celui du moment où l'anémie se révèle cliniquement. Et la précocité du diagnostic est fonction de bien des facteurs : c'est ce qu'illustre le cas des rechutes.

Lors des rechutes en effet (50 cas), le chiffre globulaire initial apparaît sensiblement plus élevé que lors des premières poussées : **1, 89 millions/mm³** (moyenne arithmétique) ; de plus, la dispersion des valeurs est ici très grande, ébauchant le type bimodal (l'histogramme des valeurs correspondant aux seules premières poussées garde cependant le caractère lognormal).

La surveillance hématologique à laquelle sont soumis la plupart des malades semble devoir expliquer ce dépistage plus précoce.

Des autres facteurs de dispersion du chiffre globulaire initial, nous n'avons étudié que l'âge et le sexe.

Il existe une **notable différence** entre les chiffres globulaires initiaux trouvés chez l'**homme** (1.735.000/mm³) et chez la **femme** (1.450.000/mm³).

L'influence de l'**âge**, par contre semble **beaucoup moins nette** et nous n'avons pu mettre en évidence statistiquement de différence valable entre les groupes d'âge.

b) L'hématocrite (Hte).

Mesuré dans 97 cas, l'hématocrite initial a une valeur moyenne de 19,7 %, avec des taux extrêmes de 8 et 38 %.

c) **Le taux d'hémoglobine (Hb).**

La dispersion des valeurs affecte les mêmes caractères ici que dans le cas des globules rouges, les valeurs extrêmes se situant à 1,5 grammes p. 100 ml et 12 grammes/100 ml.

La distribution affecte le caractère **lognormal**, le taux moyen déduit de la moyenne logarithmique étant **6,1 grammes/100 ml**, les valeurs correspondant à deux écart-types étant 2,93 et 12,7 grammes/100 ml.

Lors des rechutes le taux d'hémoglobine est, en moyenne, identique à celui de l'ensemble des cas (6,9 gr/100 ml contre 6,8 gr/100 ml - moyennes arithmétiques).

2°) **Les constantes érythrocytaires dérivées :** (Volume corpusculaire moyen, concentration corpusculaire moyenne d'hémoglobine, valeur globulaire).

a) **Le volume corpusculaire moyen (V.C.M.).**

Mesuré dans 85 cas, le V.C.M. initial présente une distribution de caractère **approximativement normal**, avec une forte dispersion :

V.C.M. moyen : 118 microns-cubes (écart-type : 16 microns-cubes).

L'existence d'une **corrélation** entre le degré de l'anémie et celui de la macrocytose est classiquement admise (WINTROBE - 220). Nous l'avons nettement retrouvé chez nos malades :

G.R. (chiffre initial moyen en millions/mm ³)	V.C.M. moyen (en microns-cubes)
moins de 1	138
1 à 1,5	127
1,5 à 2	115
2 à 2,5	115
Plus de 2,5	107

Au cours des rechutes le V.C.M. moyen mesuré dans 19 cas a une **valeur équivalent** à celle trouvée pour l'ensemble des cas : 119 microns-cubes.

b) La valeur globulaire (V.G.).

Si l'on exclut quelques cas de valeur technique douteuse, la valeur globulaire initiale semble se distribuer à peu près **normalement** (165 cas) autour d'une **moyenne de 1,23**.

Là encore, tous les auteurs admettent que la valeur globulaire présente une corrélation avec le chiffre globulaire, étant d'autant plus élevée que la déglobulisation est plus intense. Nous n'avons pu que vérifier cette donnée classique.

Nous avons comparé deux groupes de cas à déglobulisation intense (0,6 à 1,4 millions de G.R./mm³) ou moyenne (1,4 à 2 millions de G.R./mm³) :

Premier groupe - 57 cas :	V.G. moyenne : 1,415
(0,6 à 1,4 millions/mm ³)	(écart-type : 0,34)

Deuxième groupe - 60 cas :	V.G. moyenne : 1,21
(1,4 à 2 millions/mm ³)	(écart-type : 0,19)

Les deux moyennes sont statistiquement significatives (différence des moyennes 0,205 - écart-type estimé de la différence des moyennes 0,052).

C'est chez les sujets très fortement anémiques que les valeurs sont le plus dispersées, ici comme dans le cas de l'étude du V.C.M.

Au **cours des rechutes**, la V.G. moyenne (49 cas étudiés) est trouvée à 1,234 (comparée au chiffre 1,22 trouvé pour les mêmes cas étudiés en poussée initiale).

c) La concentration corpusculaire moyenne d'hémoglobine (C.C.H.M.).

Selon la plupart des traités, la valeur initiale de la C.C.H.M. au cours de l'anémie de Biermer non traitée ne s'écarte pas sensiblement de la normale.

Nous avons trouvé chez nos malades (85 cas étudiés) :

C.C.H.M. moyenne : 33,5 % - écart-type : 3,8 %.

Mais l'histogramme de distribution des valeurs individuelles s'écarte ici très notablement du type unimodal. Nous en envisageons plus loin l'analyse.

Au **cours des rechutes** (19 cas étudiés) la valeur moyenne de la C.C.H.M. initiale apparaît légèrement plus élevée (34 % contre 33 % pour les mêmes cas étudiés en poussée initiale).

3°) La sidérémie et la capacité totale de fixation en fer du sérum.

a) Données bibliographiques.

Les études concernant la valeur de la sidérémie et celle de la capacité de fixation ont été moins poussées que celles ayant trait à l'absorption du fer.

Depuis LOCKE (117) l'**hypersidérémie** initiale du Biermerien est connue ; confirmée par HEILMEYER et PLOTTNER (88), par HEMMELER (89), elle est mentionnée par tous les traités classiques. JASINSKI (97) par des contrôles autopsiques a pu montrer le caractère suffisant des réserves martiales du biermerien. L'absence d'hypersidérémie devrait faire rechercher une association morbide et notamment une infection (HEMMELE, WINTROBE - 220).

Parallèlement à l'hypersidérémie s'observe l'abaissement de la capacité de fixation en fer du sérum au-dessous des chiffres physiologiques (236 microgrammes/100 ml pour LAURELL - 111).

b) Etude de notre statistique.

Nous avons pu étudier **49 malades** quant au taux de **fer sérique initial** ; les résultats concernant quelques autres malades ont dû être exclus, la sidérémie basse semblant en relation avec un début de traitement, révélé par un interrogatoire complémentaire (tableau I).

Les taux de sidérémie sont très dispersés :

Taux moyen du fer sérique : 189 microgrammes/100 ml (écart-type : 80 microgrammes/100 ml).

L'histogramme de distribution présente manifestement un caractère **bimodal** (tableau I), les deux populations probables de cas ayant des valeurs modales situées à peu près à 75 et 250 microgrammes. Il est intéressant de noter que 12 malades, soit un quart du total, présentent une sidérémie basse, inférieure à 100 microgrammes/100 ml.

TABLEAU I

				154		
				147	153	
				137	141	
	155 r''	132	156	91	140	
	128	89	134	80	137 r'	
148	124	86	79 r''	66	129	
139	144	73	76	65	87	143
77	80 r'	63 r'	72	59	82	142 r'
75	61	63	71 r'	37 r'	74	81
68	48	53	13 r''	36 r'	52	59 r'

0	50	100	150	200	250	300
à	à	à	à	à	à	à
50	100	150	200	250	300	350

microgrammes/100 ml

Taux initial du fer sérique, chez 49 malades

(Les taux de fer sérique, qui définissent les classes isolées, sont exprimés en microgrammes par 100 millilitres. Les numéros indiqués dans les colonnes sont ceux des observations référencées dans ce travail.)

Les signes r, r', etc... placés après un numéro d'observation indiquent dans ce Tableau et dans les suivants qu'il s'agit d'une rechute (première, deuxième, etc...)

TABLEAU II

						142		
						141		
				138		115		
				137	137 r	89		
				90	129	81		
	133			80	113	74		
	128		134	76	82	73		
	114	124	132	37 r	80 r	59		
139	77	75	83	36 r	63	55	140	72

0	50	100	150	200	250	300	350	400
à	à	à	à	à	à	à	à	à
50	100	150	200	250	300	350	400	450

microgrammes/100 ml

Taux initial de la capacité totale de fixation en fer du sérum, chez 34 sujets:

(Les taux qui définissent les classes isolées sont exprimés en microgrammes de fer par 100 millilitres de sérum. Les numéros indiqués dans les colonnes sont ceux des observations référencées dans ce travail).

Un aspect très superposable se retrouve quant à la distribution des valeurs de la **capacité totale de fixation en fer du sérum** (I.B.C. - (1) Tableau 2).

(1) L'abréviation I.B.C. (Iron binding capacity) a été adoptée en raison de son utilisation universelle et de l'absence d'une terminologie commode en langue française.

Taux moyen de l' « I.B.C. » : 237 microgrammes/100 ml.

La dispersion est ici aussi très importante, avec un lot important de cas présentant des valeurs de l'ordre de la normale; un autre groupe ayant des valeurs de l'ordre de 200 microgrammes/100 ml, quelques cas enfin à I.B.C. très basse, inférieure à 100 microgrammes/100 ml. Ces caractères rendent superflus le calcul d'un écart-type.

Le **coefficient de saturation** (C.S.) a, dans la majorité des cas la valeur 1 ou s'en écarte peu. Il en résulte que les sidérémies basses sont, dans la plupart des cas liées à une diminution de l'I.B.C. ; seuls échappent à cette règle deux malades, dont l'un est porteur d'un néoplasme gastrique (obs. n° 89).

c) **Discussion.**

Nous avons retrouvé chez nos malades l'hypersidérémie et l'abaissement de l'I.B.C. relevées par d'autres auteurs. Mais nous devons souligner la relative fréquence chez nos malades de taux de fer sérique inférieurs à la normale et surtout leur habituelle correspondance avec un effondrement de l'I.B.C. (ce qui élimine l'objection d'une hyposidérémie liée à un traitement vitaminique ignoré).

On peut donc considérer qu'il existe, chez certains malades une **hyposidérémie primitive avec abaissement de la capacité de fixation en fer totale du sérum.**

L'explication de tels faits apparaît malaisée, comme l'ont noté DREYFUS et SCHAPIRA (50). L'hypothèse la plus vraisemblable est celle de l'association à la carence en antipernicieux d'un état infectieux plus ou moins larvé ; en effet l'infection apparaît représenter la seule étiologie capable de modifier dans le même sens, sidérémie et I.B.C. (DREYFUS et SCHAPIRA).

L'analyse clinique de nos observations n'apporte cependant pas d'arguments bien valables en faveur de cette thèse. Chez deux de nos malades entrant dans le cadre précité (sidérémie et I.B.C. basses) existait une leucocytose accentuée à plus de 10.000/mm³, avec polynucléose ; chez les autres n'existait aucun signe infectieux.

Quant à l'hypothèse d'un état carentiel associé, elle ne semble justifiée ni cliniquement ni biologiquement. La sidéropénie n'est pas particulièrement fréquente chez nos malades gastrectomisés. Les protéines sériques totales ne sont pas sensiblement plus basses en cas de sidéropénie ; et nous avons par ailleurs recherché sans succès l'existence d'une corrélation statistique entre le taux de méthionine et celui de l'I.B.C.

B) LES CORRÉLATIONS ENTRE LES DIVERSES CONSTANTES ÉRYTHROCYTAIRES ET LEURS RELATIONS AVEC LA SIDÉRÉMIE

Nous avons déjà signalé de façon succincte la corrélation qui existe entre le degré de déglobulisation et la valeur globulaire ou le V.C.M. Nous devons maintenant envisager d'une façon plus précise les corrélations statistiques qui lient les diverses constantes et la sidérémie.

Dans cette étude, il importe de tenir compte du fait que **certaines** des constantes étudiées sont **liées**, en raison même de leur mode de détermination. Ce sont les constantes dérivées ; ainsi, par exemple, V.C.M. et C.C.H.M. possèdent en commun un élément numérique de calcul, l'hématocrite, dont les variations propres ou les erreurs de détermination influenceront en sens inverse les deux constantes.

1°) Caractères généraux des corrélations existant entre les diverses constantes.

Nous envisagerons ici de façon schématique le sens général des variations présentées par les diverses constantes hématologiques en fonction d'une part du chiffre globulaire initial, et d'autre part de la sidérémie.

a) Variations en fonction du chiffre globulaire initial (fig. 1).

Le simple examen des diagrammes de dispersion montre bien l'évolution parallèle du V.C.M. et de la V.G. vers des chiffres relativement bas lorsque le degré de la déglobulisation initiale est

modéré. Une évolution analogue, mais de sens inverse se dessine en ce qui concerne la C.C.H.M.

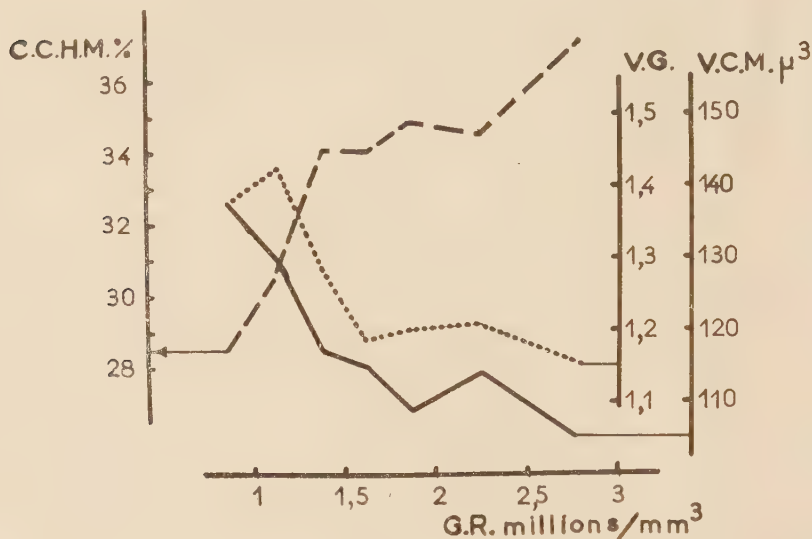


Fig. 1. — Les constantes érythrocytaires initiales en fonction du chiffre globulaire de départ.

Enfin la **sidérémie apparaît plus élevée dans les anémies intenses**. Ce sont là des données classiques, mais qui nécessitent une vérification statistique.

G.R. (en millions)	V.C.M. (microns cubes)	V.G.	C.C.H.M. %	Fer sérique (microgr./ 100 ml)
Moins de 1	137	1,38	28,5	190
1 à 1,25	128,7	1,42	30,7	215
1,25 à 1,5	117	1,28	34	216
1,5 à 1,75	115	1,19	34	160
1,75 à 2	109	1,2	34,8	134
2 à 2,5	114	1,21	34,5	165
2,5 à 3,5	106	1,15	37,2	

b) Variation du taux du fer sérique en fonction de la valeur des constantes érythrocytométriques.

Aucune corrélation nette ne semble lier les valeurs de la V.G., du V.C.M. et de la C.C.H.M. au taux du fer sérique ; nous avons cherché à confirmer cette impression graphique par la comparaison statistique de deux groupes de cas, l'un correspondant aux

valeurs de la constante inférieures à la moyenne générale, l'autre correspondant aux valeurs dépassant cette moyenne ; dans chaque cas, on étudie la distribution des valeurs de la sidérémie. La comparaison des moyennes ne montre aucune différence significative. Cette étude sera reprise plus loin par la méthode d'analyse de la variance.

2°) Etude statistique.

a) Calcul du coefficient de corrélation entre certaines constantes.

Le calcul du coefficient de corrélation est la façon la plus simple d'aborder statistiquement ce problème. Nous l'avons appliqué dans plusieurs cas :

— Corrélation V.C.M./G.R. (85 cas) :

G.R. : Moyenne : 1,58 millions/mm³.

Variance : 0,283 (écart-type : 0,53).

V.C.M. : Moyenne : 117,1 microns-cubes.

Variance : 300 (écart-type : 17,3).

Covariance : — 3,7.

Coefficient de corrélation : $r = 0,425$.

Pour le nombre de cas étudiés et le seuil 1 %, la valeur limite de « r » est de **0,29**. On peut donc **affirmer la validité de cette corrélation classique**.

— Corrélation C.C.H.M./G.R. (85 cas) :

G.R. : Moyenne : 1,570 millions/mm³.

Variance : 0,258 (écart-type : 0,507).

C.C.H.M. : Moyenne : 33,06 %.

Variance : 10,44 (écart-type $\varnothing$ 3,23).

Covariance : 1,013.

La valeur du **coefficient de corrélation** est ici de : $r = 0,61$. On peut donc à plus forte raison encore que dans le cas précédent **affirmer la validité de la corrélation**.

Le calcul du coefficient de corrélation entre des constantes érythrocytaires liées par un élément commun de mensuration n'est

pas justifié, nous en avons dit plus haut les raisons. Un fait doit cependant être noté : le parallélisme entre les variations de la valeur globulaire et celles du V.C.M. est graphiquement évident. C'est là une donnée classique et tous les auteurs s'accordent à faire de **la valeur globulaire un index volumétrique** plus qu'hémoglobinique.

Par contre la corrélation graphique qui apparaît entre C.C.H.M. et V.G. ou V.C.M. est graphiquement beaucoup moins nette qu'on pourrait s'y attendre. Nous avons — à titre indicatif — calculé, pour les mêmes cas que précédemment, le coefficient de corrélation V.C.M./C.C.H.M. Sa valeur est de 0,6, ce qui pour les 85 cas étudiés correspond à un taux de signification équivalent à celui de la corrélation C.C.H.M./G.R. On peut donc penser que la liaison géométrique entre les deux constantes a une influence moindre qu'on pourrait le penser a priori. Nous y reviendrons plus loin.

b) Etude par la méthode d'analyse de la variance des facteurs de dispersion des valeurs initiales de la C.C.H.M.

Nous avons étudié la dispersion des valeurs de la C.C.H.M. initiale en fonction de 3 facteurs : degré d'anémie (G.R.), taux du fer sérique, V.C.M., en tentant pour ce dernier facteur une analyse particulière.

70 cas ont été étudiés. Les valeurs individuelles de la C.C.H.M. ont été réparties en classes, pour chaque facteur, soit :

— 5 classes pour le chiffre globulaire, avec un intervalle de classe de 0,5.

— 5 classes pour le V.C.M., avec un intervalle de classe de 15 microns cubes.

— 3 classes pour la sidérémie (dont une, réservée aux cas ne comportant pas de dosage de fer sérique).

Nous ne donnerons pas ici les éléments de calcul, mais seulement l'**énoncé des moyennes**, seul intéressant pour l'usage clinique, et les calculs terminaux.

G.R. (en millions)	Moins de 1	1 à 1,5	1,5 à 2	2 à 2,5	2,5 à 3	Moyennes
V.C.M. (en microns cubes)						
Inf. à 100	34 (1)	33 (1)	35 (6)	39,5 (2)	40 (1)	36 (11)
100 à 115		34,33 (6)	35,5 (10)	35 (1)	37,33 (3)	35,4 (20)
115 à 130	38 (1)	32 (8)	31,66 (6)	34,5 (4)	34 (1)	32,8 (20)
130 à 145	26,6 (3)	31,8 (5)	33 (3)			30,7 (11)
Sup. à 145	22,7 (3)	31,75 (4)	34 (1)			28,62 (8)
Moyennes	27,5 (8)	32,54 (24)	34,15 (26)	36 (7)	37,2 (5)	33,24 (70)

En ce qui concerne les valeurs de la sidérémie on note :

Fer sérique (en microgr./100 ml)	Moins de 150	Plus de 150	(Non pratiqué)
C.C.H.M.	34,82	34,191	31,5

La moyenne générale de la C.C.H.M., pour 70 cas, est de **33,24**.

Nous avons calculé les divers éléments de dispersion, puis en fonction du nombre de degrés de liberté correspondant à chaque facteur, les variances factorielles.

La **dispersion totale** est de 1.499 (69 degrés de liberté).

Les **dispersions factorielles** ont pour valeur : 303 pour la dispersion liée au facteur « V.C.M. » (4 degrés de liberté) ; 412 pour celle liée au facteur « G.R. » (4 degrés de liberté) ; 56 pour la dispersion liée au facteur « fer sérique » (2 degrés de liberté).

La **dispersion résiduelle** est de 771 (59 degrés de liberté).

On peut alors calculer les variances factorielles et les valeurs correspondantes du paramètre « F » soit :

- 6,2 pour le facteur « V.C.M. » (seuil 1 % dépassé).
- 8,4 pour le facteur « G.R. » (seuil 1 % dépassé).
- 2,3 pour le facteur « fer sérique » (seuil 5 % non atteint).

On constate donc l'**absence d'influence significative du taux de la sidérémie sur les valeurs de la C.C.H.M.**

Compte tenu de ce fait, on a calculé la valeur de l'élément d'interaction correspondant au couple de facteurs V.C.M. - G.R.

Cette dispersion factorielle d'interaction a pour valeur 63. La nouvelle dispersion résiduelle s'abaisse alors à 666. Compte tenu du fait qu'il y a dans le tableau de corrélation résumé plus haut 20 cases remplies, on peut calculer le nombre de degré de liberté correspondant à l'élément d'interaction, soit: $(20 - 1) - (4 + 4) = 11$; ce qui donne $59 - 11 = 48$ degrés de liberté pour la nouvelle dispersion résiduelle.

On peut alors calculer les variances factorielles et déterminer la valeur de « F » dans le cas présent, valeur **inférieure à 1**, ce qui enlève toute signification à l'élément d'interaction.

Mais, en fait, une évaluation réellement satisfaisante de l'action des facteurs « G.R. » et « V.C.M. » sur les valeurs de la C.C.H.M. ne pourrait être obtenue, en raison de l'interdépendance des constantes que si l'on disposait d'un nombre suffisant d'observations pour réaliser les conditions suivantes : une série d'observations ou pour un **même chiffre globulaire** puisse être étudiée l'influence des variations du V.C.M. ; une série d'observations ou à l'inverse, pour un V.C.M. constant, puisse être étudiée l'influence des variations du chiffre globulaire.

Ne disposant pas des données suffisantes, nous avons tenté de nous approcher de ces conditions de la façon suivante :

Pour calculer l'élément d'interaction G.R. $\times$ V.C.M. on part des moyennes des cases du tableau ; à partir de ces moyennes, on calcule un élément de dispersion lié à l'action d'ensemble des deux facteurs considérés ; en retranchant les dispersions factorielles, on obtient la dispersion liée à l'interaction.

Il nous semble intéressant d'étudier, en place des dispersions factorielles liées à « V.C.M. » ou « G.R. » des éléments de dispersion **qui contiennent encore l'élément d'interaction**, puisque l'importance réelle de ce dernier facteur par rapport à la dispersion factorielle proprement dite ne peut être exactement évaluée.

On étudiera alors :

Pour le facteur G.R. une dispersion comprenant :

Dispersion factorielle « G.R. » + Dispersion d'interaction

Soit : $412 + 63 = 475$

Avec : $4 + 11 = 15$ degrés de liberté

Pour le facteur « **V.C.M.** » de même une dispersion comprenant :

$$\text{Dispersion factorielle liée à V.C.M.} + \text{Dispersion d'interaction} \\ 303 + 63 = 336$$

avec le même nombre (15) de degrés de liberté.

La **dispersion résiduelle correspondante** sera calculée en retranchant à la dispersion totale la dispersion liée à l'**action globale des deux facteurs** G.R. et V.C.M. (soit 778) ; elle aura pour valeur :

$$1499 - 778 = 721 \text{ (avec } 69 - (20-1) = 50 \text{ degrés de liberté).}$$

On constate alors que les valeurs de « F » calculées pour les deux facteurs sont pour le nombre de degrés de liberté considéré :

Supérieure à la valeur correspondant au seuil 5 % dans le cas du facteur « **G.R.** » : $F = 2,2$.

Inférieure à la valeur correspondant au seuil 5 % dans le cas du facteur « **V.C.M.** ».

En d'autres termes, l'influence des variations du volume corpusculaire, dégagée de celle du facteur G.R. seul, mais **non de l'élément d'interaction**, n'apparaît pas significative. Elle devrait au contraire l'être nettement si la liaison géométrique des deux constantes V.C.M. et C.C.H.M. dominait leur corrélation hématologique.

EN RÉSUMÉ, la valeur de la C.C.H.M. au stade initial de la maladie de Biermer, avant traitement apparaît :

- peu influencée par le taux du fer sérique,
- influencée de façon plus apparente que réelle par les variations du V.C.M.

- Alors que l'influence du chiffre globulaire semble le seul facteur important de variation de la C.C.H.M.

La diminution de la C.C.H.M. dans les grandes anémies apparaît donc une **caractéristique biologique réelle de la maladie de Biermer**, conséquence du trouble de synthèse hémoglobinique comme la macrocytose l'est de la perturbation cellulaire.

c) Etude par la méthode d'analyse de la variance des facteurs de dispersion des valeurs de la sidérémie initiale.

Nous avons étudié 3 facteurs : degré d'anémie, volume corpusculaire moyen, C.C.H.M. Notre étude porte sur 46 cas ; pour chaque facteur, on a distingué deux classes.

	C.C.H.M. inférieure à 33,5			C.C.H.M. supérieure à 33,5			Moyennes (toutes C.C.H.M.)		
	G.R. inf. à 1,5	G.R. sup. à 1,5	Moyennes	G.R. inf. à 1,5	G.R. sup. à 1,5	Moyennes	G.R. inf. à 1,5	G.R. sup. à 1,5	Moyennes
V.C.M. inf. à 115 microns-cubes	165 (3)	219 (1)	178,5 (4)	249 (4)	165 (15)	183,5 (19)	213,11 (7)	169 (16)	182,47 (23)
V.C.M. sup. à 115 microns-cubes	172,3 (9)	133 (5)	158 (14)	233 (5)	100 (4)	174 (9)	194 (14)	118 (9)	164,3 (23)
Moyennes	170,5 (12)	147 (6)	163 (18)	240 (9)	151,8 (19)	180 (28)	200 (21)	150,7 (25)	173,39 (46)

Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre de cas ayant servi à l'établissement de la moyenne indiquée.

Comme dans le cas précédent nous ne donnerons, en dehors du tableau de moyennes ci-dessus, que les résultats terminaux des calculs :

Dispersions	Degrés de liberté	Variances factorielles	« F »
Total : 310.761	45		
Liée à V.C.M. : 3.588	1	3.588	Inférieur à 1
Liée à G.R. : 24.622	1	24.622	3,7
Liée à C.C.H.M. : 2.314	1	2.314	Inférieur à 1
Résiduelle : 280.237	42	6.672	

On constate donc que la seule corrélation valable que présente la sidérémie, chez le Biermerien non traité est celle qui la lie au degré de l'anémie. La sidérémie est plus élevée dans les fortes déglobulisation, ce qui confirme l'impression clinique.

EN RÉSUMÉ, LA MACROCYTOSE, caractère morphologique fondamental de l'anémie de Biermer présente une très grande constance et persiste quoique atténuée, en cas d'anémie modérée. Elle est très nettement conditionnée par le degré de la déglobulisation.

Les modifications de la VALEUR GLOBULAIRE sont étroitement liées à celles du V.C.M. C'est une mesure dimensionnelle dans ses indications, sinon dans son mode de calcul. Et ce n'est qu'en cas d'anémie très sévère que la chute de la C.C.H.M. détruira ce parallélisme, redonnant à la V.G. le caractère d'une constante hémoglobinique.

De même la SIDÉRÉMIE paraît plus influencée par la gravité de l'anémie que soumise à une corrélation avec les constantes érythrocytaires et hémoglobaniques.

II) ÉVOLUTION DES CONSTANTES ÉRYTHROCYTAIRES ET DE LA SIDÉRÉMIE AU COURS DU TRAITEMENT.

Nous avons dû, pour permettre une étude statistique, découper l'évolution thérapeutique en périodes successives de durées généralement croissantes ; ceci, en tenant compte de l'existence dans cette évolution de phases critiques (telle la crise réticulocytaire) ; en tenant compte aussi, pour l'évolution à longue échéance, du fait que la plupart des malades sont revus aux consultations à un rythme similaire.

A) ÉTUDE ANALYTIQUE DE NOTRE STATISTIQUE

Les données moyennes, calculées pour des périodes successives de l'évolution, ont été rassemblées dans le tableau 3 et la fig. 2.

1°) Les constantes érythrocytaires de base : chiffre globulaire, taux d'hématocrite, taux d'hémoglobine.

L'évolution de ces constantes, étudiée à partir de moyennes, n'offre qu'un intérêt limité. La forme de la courbe de régénération globulaire et hémoglobinique demande l'étude de cas individuels, ce que nous envisageons dans un autre chapitre.

Le caractère cinétique de la régénération a pour conséquence, une rapide diminution de la dispersion des valeurs observées pour ces constantes, cependant que la forme des histogrammes de distribution des valeurs individuelles évolue de l'aspect lognormal initial vers la forme « normale » ; dès la deuxième décade de l'évolution, ce caractère est réalisé.

TABLEAU III

Période	Chiffre de Gl. rouges (millions par mm ³)		Hémoglobine %		Valeur globulaire		Volume corp. moyen (μ ³)		Concentr. corp. hém. moy. %		Fer sérique μg % ml		
	N	σ	N	σ	N	σ	N	σ	N	σ	N	σ	
1 ^{er} - 4 ^e jour	174	1,58*	165	38*	165	1,23	85	118	85	33,5	49	189	80
		3,30		79		0,29		16,2		3,8			
5 ^e - 10 ^e jour	109	2,11	102	47,2	95	1,17	55	115	55	32	3	125	81
11 ^e - 18 ^e jour	112	2,60	102	57,1	101	1,13	60	112	60	31,9	3,4	83	58
19 ^e - 26 ^e jour	106	3,16	96	66,8	93	1,06	48	106	48	32,3	3,4	88	45
27 ^e - 40 ^e jour	96	3,70	90	75,4	85	1,04	44	100	43	33	2,4	90	44
		0,58		13,3		0,12		7,9					
41 ^e jour - 3 ^e mois	86	4,28	86	87,3	80	1,03	58	98	58	33,4	1,6	107	51
4 ^e - 12 ^e mois	75	4,53	75	94	75	1,02	39	97	40	34,8	1,7	152	58
13 ^e - 36 ^e mois	50	4,52	50	94,2	50	1,05	34	97	36	34	2	135	58
Après 3 ans	40	4,50	40	94,5	40	1,05	28	96	28	33,4	2	144	57
		0,51		9,5		0,08		7,4					

Evolution des constantes hématologiques et de la sidémie.

L'évolution a été découpée en périodes successives de durée croissante (cf. p. 63). Pour chaque période et chaque constante nous avons précisé :

— La valeur moyenne (caractère gras) ;

— le nombre de cas ayant servi à établir cette moyenne (N) ;

— l'écart-type (σ) - Dans certains cas (*) le caractère logarithmique de la distribution nous a conduit à inscrire dans la colonne « σ » les valeurs correspondant à deux écarts-types.

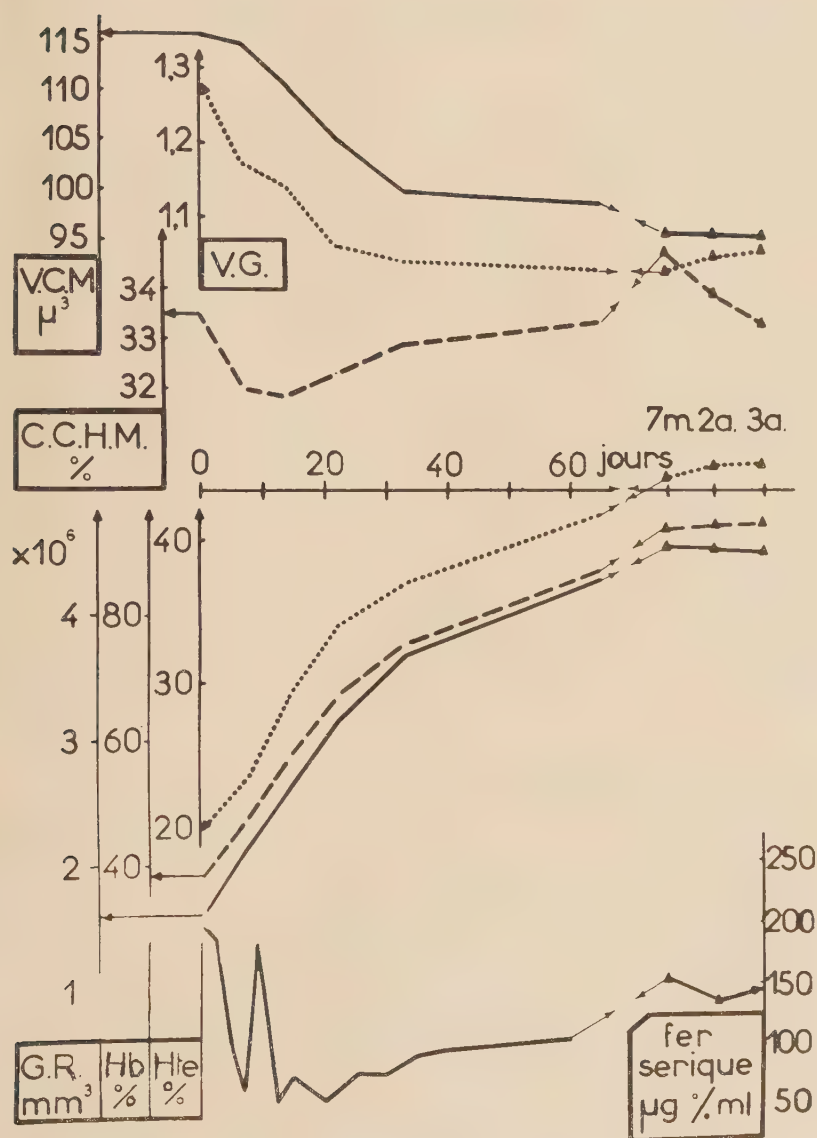


Fig. 2. — Evolution des constantes hématologiques et de la sidérémie.

Les données figurées ici sont les mêmes que celles rapportées dans le tableau III. Cependant, en ce qui concerne l'évolution de la sidérémie, l'étude des stades initiaux de l'évolution a porté sur des périodes plus nombreuses et plus brèves, pour les raisons exposées dans le texte (cf. p. 68).

2°) Les constantes érythrocytaires dérivées : V.G., V.C.M., C.C.H.M.

a) Le volume corpusculaire moyen.

Au cours de l'évolution, la dispersion des valeurs individuelles diminue progressivement, fait commun à toutes les constantes.

Schématiquement, on peut dire que dès la fin du premier mois d'évolution, le V.C.M. atteint, en moyenne, des valeurs qui ne se modifieront que peu par la suite. (Les moyennes correspondant aux périodes successives postérieures à cette date ne diffèrent pas statistiquement).

Le fait important est que, **même à longue échéance, le V.C.M. reste très significativement élevé par rapport à la normale** ; la limite inférieure de l'intervalle de sécurité de la moyenne, à ces stades tardifs reste de l'ordre de 95 microns cubes.

De plus, chez ces sujets apparemment stabilisés, la **variance** du V.C.M. reste élevée par rapport à la normale.

La baisse du V.C.M., peu rapide dans les premiers jours, s'accroît vers le 20^e jour, après la crise réticulocytaire. Nous en étudierons plus loin les caractères.

b) La valeur globulaire.

La valeur globulaire évolue de façon parallèle au V.C.M., dans la majorité des cas ; elle conserve donc ici le caractère de constante dimensionnelle qu'elle a, avant le début du traitement. Cette corrélation, assez évidente graphiquement pour que nous n'ayons pas cru utile un traitement statistique, souffre certaines exceptions. C'est là essentiellement le problème de l'hypochromie secondaire du biermerien, que nous envisagerons plus loin dans son ensemble.

c) La concentration corpusculaire moyenne d'Hémoglobine.

La C.C.H.M., nous l'avons dit plus haut, est **initialement sensiblement normale** quant à sa valeur moyenne, avec une dispersion élevée des valeurs individuelles.

Au cours du **premier mois d'évolution, la C.C.H.M. s'abaisse rapidement** et de façon statistiquement significative vers une va-

leur moyenne de l'ordre de **32 %**. C'est là en fait une évolution complexe, très variable d'un cas à l'autre et dont les facteurs nécessitent une étude analytique complémentaire.

Dès la fin du premier mois, et pendant une très longue période, la C.C.H.M. moyenne commence à **se relever progressivement** pour atteindre au cours de la première année son maximum — **34,8 %**, taux non significativement différent de celui considéré comme normal (34,2 selon WINTROBE - 220).

Plus tardivement par contre, la C.C.H.M. moyenne **s'abaisse** à nouveau légèrement jusqu'à la valeur 33,4 ; ce chiffre n'est pas très éloigné de la normale, mais il faut noter qu'à ces stades éloignés de l'évolution, la **variance** de la C.C.H.M. reste significativement plus élevée que la variance physiologique. Ce qui objective un fait de nature clinique : la persistance, chez un certain nombre de malades apparemment stabilisés, de C.C.H.M. basses, fait qui devra être pris en considération lors de l'étude de l'hypochromie biermerienne. Cette baisse tardive de C.C.H.M., bien que modérée, est statistiquement significative (P supérieure au seuil 5 %), lorsqu'on compare les moyennes obtenues à celles notées au cours de la première année.

3°) La sidérémie et la capacité totale de fixation en fer du sérum (I.B.C.).

Selon BUECHMANN (26), HEMMELER (89), la sidérémie accuse, vingt-quatre heures après l'injection d'un antipernicieux, une baisse de quelques dizaines de microgrammes/100 ml. MOORE et Col. (131), BROCHNER-MORTENSEN (24) ont par ailleurs signalé que la chute très rapide du taux du fer sérique au début de la phase thérapeutique **se bloque avec l'apparition de la crise réticulocytaire** ; une remontée transitoire de la sidérémie pourrait même être notée assez souvent, suivie d'une nouvelle chute de cette constante dans les jours suivants.

La sidérémie resterait à peu près stable, à des taux inférieurs à la normale pendant les deuxième et troisième septennaires, puis remonterait lentement (WALDENSTRÖM - 208) ; les grandes sidéropénies seraient rares (HEMMELER - 89).

La capacité de fixation du fer, inchangée durant les premiers jours, se normaliserait ensuite lentement (LAURELL - III).

Notre statistique n'apporte que des éléments concordants à ces données :

a) La sidérémie.

Notre étude de l'évolution de la sidérémie pendant les **20 premiers jours d'évolution** est basée sur l'étude de 130 dosages. Leur étude globale, comme celle des cas individuels confirme les notions exposées ci-dessus. Il existe en effet, au cours des **5 à 6 premiers jours**, une **chute rapide du taux du fer sérique**, antécédente à la crise réticulocytaire.

Par contre **entre le 6^e et 12^e jour**, prend place une **nette remontée du taux du fer sérique**, clocher d'hypersidérémie relative qui vient se greffer sur la courbe dans l'ensemble décroissante que dessine cet élément ; cette cassure de la courbe coïncide dans l'ensemble avec la crise réticulocytaire.

Au **20^e jour** se situe le moment des sidérémies les plus basses. Et dès lors s'ébauche une certaine remontée qui se poursuivra tout au long de la première année d'évolution.

Une analyse plus précise de la distribution des valeurs individuelles de la sidérémie au cours de l'évolution montre que cette normalisation est liée à la **disparition progressive du contingent des sidérémies basses**.

Il n'en reste pas moins que même à longue échéance la **dispersion des valeurs de la sidérémie reste très large** et qu'il y a une très grande variabilité de la sidérémie, dans le temps, pour un même malade.

Le devenir des **malades à sidérémie initiale basse** doit être envisagé. Nous l'avons étudié chez 12 sujets ayant, avant traitement, une sidérémie inférieure à 100 microgrammes/100 ml. Aucune schématisation n'est possible en ce qui concerne l'évolution précoce ; on notera seulement que les variations du taux de fer sérique, dans un sens ou dans l'autre, restent d'amplitude faible ; le fait le plus notable, et nous le consignerons dès maintenant, est le **relèvement de l'I.B.C.** chez ces sujets, qui permettra à l'évolution de leur sidérémie, dans les semaines qui suivent, de ne pas différer sensiblement de celles des autres malades.

b) La capacité totale de fixation en fer du sérum.

Son évolution est assez simple. Dès les premiers jours se marque un relèvement de cette constante, et au 15^e jour la plupart des valeurs se situent dans la zone normale.

Le relèvement de l'I.B.C. ne semble cependant pas sous la seule dépendance de la réaction à l'hyposidérémie. En effet, il existe même lorsque la sidérémie, initialement basse, le reste ou même s'élève. Et d'autre part une certaine corrélation semble exister entre l'augmentation de l'I.B.C. et l'évolution générale du processus anémique.

Nous avons déterminé la valeur du coefficient de corrélation entre le chiffre globulaire et la valeur de l'I.B.C., en cours d'évolution. Pour 194 mesures couplées on obtient : $r = 0,32$, soit une valeur largement significative.

La normalisation de la valeur de l'I.B.C. est donc la règle. Il existe néanmoins quelques sujets chez lesquels cette constante, tardivement, demeure ou redevient anormalement basse :

Obs. n° 56. — Persistance depuis 8 ans d'une sidéropénie majeure (40 à 50 microgrammes/100 ml) avec diminution parallèle de l'I.B.C. (et donc saturation). Ce caractère coïncide avec une hypochromie par microcytose, inexpliquée.

Obs. n°s 50, 66, 77. — Ces malades présentent des diminutions importantes de l'I.B.C. (170, 155 et 164 microgrammes/100 ml respectivement), avec saturation de la capacité de fixation, lors de fléchissements de l'état hématologiques par négligence thérapeutique.

Cette baisse, transitoire et cédant à la reprise d'une discipline thérapeutique nous paraît un argument valable en faveur d'une influence des antipernicieux sur le taux de l'I.B.C., sans qu'intervienne nécessairement comme lien le taux de la sidérémie.

B) LES CORRÉLATIONS ENTRE LES CONSTANTES ÉRYTHROCYTAIRES ET LEURS RELATIONS AVEC LA SIDÉRÉMIE

L'utilisation diagnostique de la biométrie globulaire nécessite la connaissance des facteurs de l'évolution des constantes au cours de la régénération post-anémique ; cet aspect dynamique de leurs corrélations s'opposant à l'aspect statique précédemment envisagé.

1°) Facteurs de variations et corrélations du volume corpusculaire moyen.

Peu d'études systématiques ont été consacrées à cette question. WINTROBE (219) a noté qu'une forte réticulocytose entraîne une élévation apparente du V.C.M., liée aux dimensions cubiques du réticulocyte, plus fortes que celle de l'érythrocyte mûr ; mais une forte incertitude persiste quant aux dimensions réelles du réticulocyte, que WINTROBE évalue à 100 microns cubes, alors que WEICKER les évalue à 250 à 300 microns cubes (21), chiffre difficilement acceptable pour la plupart des auteurs.

Expérimentalement l'influence de la réticulocytose sur le V.C.M. a été démontrée (WINTROBE - 219) ; elle reste néanmoins modérée, et ne se marque que si le pourcentage des réticulocytes dépasse 10 % de celui des G.R. ; ceci chez un sujet normo ou microcytaire ; et l'on peut se demander si l'influence de la réticulocytose sur le V.C.M. peut se manifester lorsqu'existe une nette macrocytose ; cependant que, lors de l'établissement de la courbe de Price-Jones, il est aisé de faire la part des réticulocytes dans le contingent macrocytaire.

Notre étude a porté sur des périodes successives de l'évolution :

1) Les stades initiaux (premier mois).

L'influence de la crise réticulocytaire a été étudiée sur un groupe de 18 malades, présentant une **crise réticulocytaire importante**. Les résultats suivants sont obtenus :

Avant traitement :

V.C.M. moyen : 113 microns cubes.
(écart-type : 16 microns cubes).

A l'acmé de la crise réticulocytaire :

V.C.M. moyen : 120 microns cubes.
(écart-type : 7,9 microns cubes).

Les moyennes se montrent statistiquement différentes (écart-type estimé de la différence des moyennes 4 microns cubes).

Nous retrouvons donc, en cas de forte crise réticulocytaire, l'élévation du V.C.M. signalée par WINTROBE.

Mais en fait l'importance de cette **macrocytose de régénération** dépendra largement du **volume corpusculaire moyen initial**. Elle sera masquée si le V.C.M. initial est élevé.

Pour étudier cette influence, nous avons utilisé deux modes d'investigation :

a) Nous avons sélectionné 3 lots de malades présentant des V.C.M. initiaux très différents, et étudiés de façon régulière lors des premières phases de l'évolution (fig. 3).

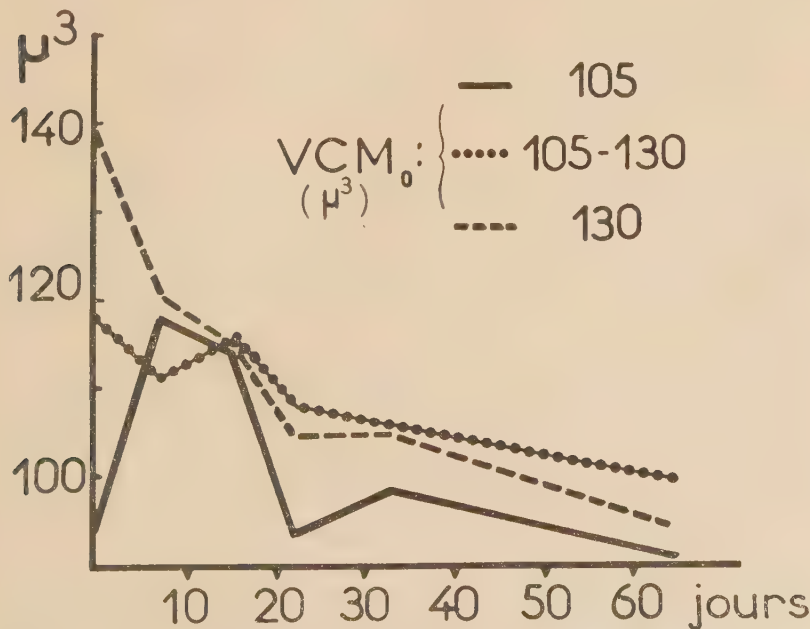


Fig. 3. — Evolution du volume corpusculaire moyen pour des groupes de malades ayant des V.C.M. initiaux ($V.C.M._0$) différents.

Pour 7 sujets ayant un **V.C.M. initial faible** (94 microns cubes en moyenne), on constate une **poussée macrocytaire nette** (maximum au 6^e jour : 118 microns cubes en moyenne), se poursuivant jusque vers le 20^e jour.

A l'inverse chez 13 sujets présentant un **V.C.M. initial élevé** (140 microns cubes en moyenne), on note, malgré la crise réticulocytaire une **chute continue et rapide du V.C.M.**

Chez 11 sujets enfin ayant un **V.C.M. initial de 116 microns cubes**, il y a une baisse du V.C.M., mais modérée et plus lente.

b) Pour tenir compte des variations individuelles, nous avons évalué, chez **33 malades** bien étudiés au point de vue biométrique, les variations du V.C.M. en **fonction du volume corpusculaire initial**.

Nous avons alors étudié à des moments fixes de l'évolution (acmé de la crise réticulocytaire, 10^e, 20^e et 30^e jour) la corrélation entre :

— d'une part le **V.C.M. initial**,

— d'autre part la **variation de V.C.M.** au temps considéré,
 $\Delta \text{ V.C.M.}$ (par exemple au 10^e jour on aura :

$\Delta \text{ V.C.M.} = \text{V.C.M.}_0 - \text{V.C.M.}_{10}$, notée en valeur algébrique)

Une **corrélation graphique extrêmement nette** se dessine entre les deux variables et l'on peut, à main levée, tracer la ligne de régression.

Au vingtième jour, moment où cette corrélation est la plus nette, on peut dire que la variation de V.C.M. est égale en valeur algébrique à la différence : 110 microns cubes — V.C.M. initial.

Cette corrélation se retrouve au dixième jour (ou à l'acmé de la crise réticulocytaire) et, de façon un peu plus floue au trentième jour.

D'autre part l'étude de ces diagrammes de corrélation montre bien que les augmentations de volume moyen sont plus fréquentes au 10^e jour (la moitié des cas) qu'au 20^e jour et au 30^e (un quart des cas). Ce qui traduit bien le caractère transitoire de la poussée macrocytaire.

Une double conclusion peut être tirée de ces constatations :

Il semble peu vraisemblable que les dimensions du réticulocyte soient aussi importantes que le pense WEICKER ; si tel était le

cas en effet, la macrocytose liée à la réticulocytose se manifesterait même pour un V.C.M. initial supérieur à 110 microns cubes.

Sur le plan pratique, il semble que la mesure du volume corpusculaire soit, à ces stades initiaux soumise à trop de facteurs de variations pour constituer un guide valable du traitement.

2) Les premiers mois de l'évolution thérapeutique.

Nous avons, à ce stade étudié essentiellement la **valeur sémiologique** de la mesure du V.C.M. en comparant deux groupes de malades dont l'un (36 cas) groupe des sujets à réaction thérapeutique très favorable, l'autre (22 cas) des sujets à montée globulaire lente ou bloquée.

Les résultats sont les suivants :

V.C.M.	Cas réagissant bien à la thérapeutique	Cas réagissant de façon médiocre au traitement
Initial	120 microns cubes	119 microns cubes
En crise réticulocytaire	114 microns cubes	113 microns cubes
Au 26 ^e jour	103 microns cubes (écart-type : 10)	110 microns cubes (écart-type : 14)
30 ^e à 90 ^e jour	95 microns cubes (écart-type : 7,5)	99 microns cubes (écart-type : 5,6)

Il existe une différence significative entre les moyennes obtenues dans les deux groupes, mais le seuil 5 % de signification est juste atteint. Il nous semble donc, que même à ce stade, la mesure du V.C.M. ne puisse être mise en balance, quant à sa valeur sémiologique, avec la détermination de la courbe de Price-Jones.

3) L'évolution à longue échéance.

Le test le plus classique et le moins discuté de l'état hématologique est ici le **chiffre globulaire**. Nous avons donc étudié ses corrélations avec le V.C.M. En effet une variation liée des deux constantes aurait une signification nosologique précise : elle montrerait la fragilité de l'équilibre hématologique du biermerien, toujours prêt à ébaucher à la moindre défaillance une récurrence à caractère macrocytaire. Et sur le plan pratique, la constatation de la macro-

cytose, par la mesure du V.C.M. ou par celle des diamètres érythrocytaires, viendrait donner toute sa valeur à celle d'une baisse globulaire, même légère.

Cette corrélation a été étudiée sur **233 examens**, pratiqués chez nos malades après le 3^e mois d'évolution.

Graphiquement la corrélation apparaît déjà nette ; les sujets présentant un V.C.M. normal sont ceux dont le chiffre globulaire est physiologique ; la macrocytose n'apparaît pratiquement que si le nombre des globules rouges est légèrement déficitaire.

Le **coefficient de corrélation** calculé a pour valeur $r = 0,41$, ce qui, pour le nombre de mesures effectuées correspond à une très bonne corrélation (le seuil : 1 % serait atteint ici avec un coefficient de corrélation de 0,15 seulement).

Cette valeur est très sensiblement la même que celle trouvée pour la corrélation analogue chez le biermerien non traité ($r = 0,425$). On peut donc penser que la liaison entre les deux constantes y est de même nature. Le biermerien reste toujours aux frontières de la récidue hématologique, comme il reste en état d'avitaminose latente.

2°) Facteurs de variations et corrélations de la valeur globulaire.

Plus encore que dans la phrase pré-thérapeutique, la signification d'index volumétrique de la valeur globulaire s'affirme ici. La corrélation entre V.C.M. et V.G. est graphiquement évidente ; et ceci d'autant plus que l'évolution progresse, car dans les premières semaines, une V.G. normale peut coexister avec un V.C.M. encore élevé, du fait de la baisse de C.C.H.M.

Le cas des « hypochromies », rares d'ailleurs, doit être disjoint et sera étudié ultérieurement.

3°) Facteurs de variation et corrélations de la C.C.H.M.

Peu de données précises sont apportées par la littérature quant aux facteurs de l'évolution de la C.C.H.M. BRITTON et WHITBY (213) considèrent sa baisse lors des premiers jours du traitement comme un argument en faveur d'un traitement martial, mais sans apporter d'élément précis de discussion.

Nous avons étudié les variations de la C.C.H.M. en fonction de sa valeur initiale, de la valeur du V.C.M., et enfin en fonction de plusieurs classes de facteurs, en employant la méthode d'analyse de la variance.

A) AU COURS DES PREMIÈRES SEMAINES D'ÉVOLUTION.

a) Evolution de la C.C.H.M. en fonction de son taux initial.

Nous avons employé ici le même mode d'expression que dans l'étude analogue consacrée au V.C.M., soit : $\Delta \text{ CCHM } (10^\circ \text{ jour}) = \text{CCHM (initiale)} - \text{CCHM } (10^\circ \text{ jour})$ (en valeur algébrique).

Graphiquement une corrélation très nette existe entre cette variation de C.C.H.M. et le taux initial de la constante, ceci aux 10° , 20° et 30° jour (cent mesures).

Les **C.C.H.M. initialement basses tendent à se relever,**

Les **C.C.H.M. initialement hautes tendent à s'abaisser.**

Mais cette **tendance à l'égalisation des C.C.H.M.** n'a néanmoins rien d'absolu ni de constant, et la dispersion de la constante reste élevée aux stades initiaux de l'évolution.

b) Evolution de la C.C.H.M. en fonction du V.C.M. et de ses variations.

L'aspect même des variations de la C.C.H.M. en fonction du taux initial évoque une **cause géométrique de variation.**

Il importe d'en dégager la variation autonome de la C.C.H.M., indépendante de celle du volume corpusculaire, dont l'évolution générale des deux constantes, dans le sens de la diminution, suggère l'existence.

Nous avons donc étudié, aux 10° , 20° et 30° jour la corrélation entre les valeurs de $\Delta \text{ CCHM}$ et $\Delta \text{ VCM}$ (fig. 4).

Graphiquement cette corrélation s'impose, plus nette d'ailleurs au 10° jour que par la suite. **Aux diminutions de V.C.M. correspondent des augmentations de C.C.H.M. et inversement.**

Nous avons déterminé les valeurs moyennes des couples de variables :

	10 ^e jour	20 ^e jour	30 ^e jour
Δ C.C.H.M. (%)	— 0,61	— 1,85	— 1,4
Δ V.C.M. (microns cubes)	— 6,9	— 14,3	— 17,7

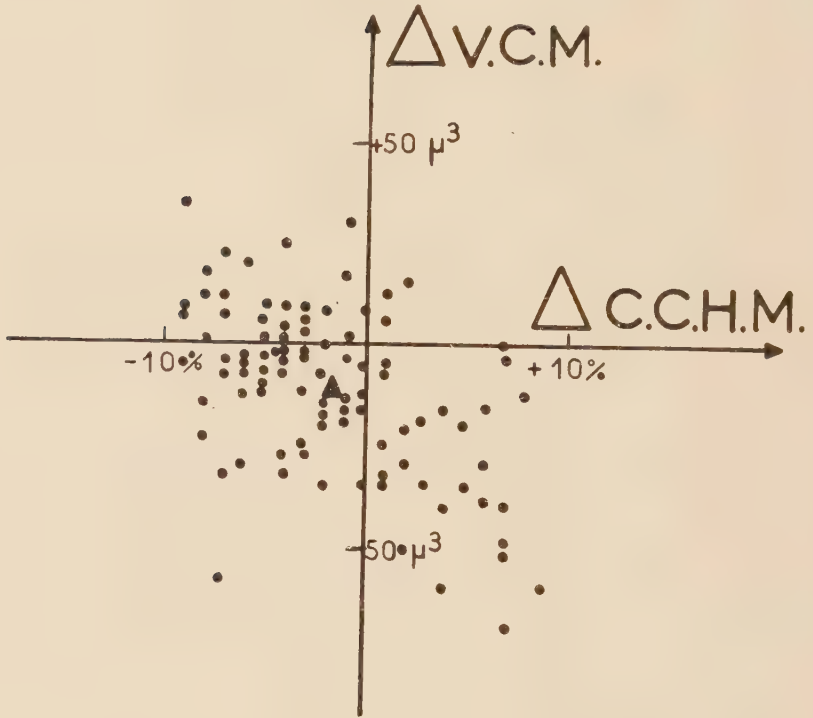


Fig. 4. — Corrélations entre les variations du volume corpusculaire moyen et celles de la C.C.H.M. Les données relatives au 10^e et au 20^e jour ont été groupées dans cette figure.

Δ V.C.M. = V.C.M. initial — V.C.M. au dixième ou vingtième jour.

Δ C.C.H.M. = C.C.H.M. initiale - C.C.H.M. au dixième ou vingtième jour.

On constate donc que les variations moyennes de V.C.M. et de C.C.H.M. se font dans le **même sens**, ce qui ne serait pas le cas si le facteur géométrique était seul en cause (pour la variation de V.C.M. considérée, au 10^e jour, on devrait avoir une élévation de C.C.H.M. de 1,73 %).

En d'autres termes, pour une **variation nulle du volume moyen**, il existe une **baisse de C.C.H.M.**

Il existe donc, à la base des variations de la C.C.H.M. deux facteurs :

— Une **tendance générale à la diminution** pendant les premières semaines,

— **qu'exagèrent ou que masquent** les variations liées aux dimensions globulaires.

L'**abaissement de la C.C.H.M.** au cours des **stades initiaux** de l'évolution thérapeutique est donc une **notion statistique**, intéressante pour la compréhension générale de la maladie de Biermer.

Mais on ne peut, nous semble-t-il considérer que, dans les cas individuels, **en clinique**, la mesure de la C.C.H.M. soit celle d'un index hémoglobinique précis. Comme la valeur globulaire, elle reste, dans une large mesure un index volumétrique.

c) L'**application de la méthode d'analyse de la variance à l'étude des facteurs de variation de la C.C.H.M.** s'est, dans la période considérée montrée peu utile, car les variations de la constante en fonction de celles du V.C.M. précédemment étudiées, masquent toutes autres causes de variation.

Nous ne résumerons donc que très brièvement les résultats de l'analyse que nous avons cependant tenté sur 68 cas.

On ne peut mettre en lumière d'élément de variance significatif lié au moment de l'évolution (5 à 10^e jour et 10 à 18^e jour) ; c'est cependant dans ce cas que la valeur de « F » (3,43) s'approche plus de celle (4) qui correspond au seuil de signification 5 %.

La valeur de « F » correspondant au facteur G.R. est infime. Celle correspondant au facteur « fer sérique » est très inférieure au seuil de signification. Il en est de même de celle qui correspond au facteur « V.C.M. » ce qui s'explique puisqu'on considère ici les valeurs absolues du V.C.M. comme facteur de variation et non leurs variations par rapport au chiffre initial.

B) AU COURS DES STADES TARDIFS DE L'ÉVOLUTION (plus de 3 mois après le début du traitement).

Au delà du troisième mois d'évolution, les causes brutales de variation de la C.C.H.M. que constituent initialement la crise réticulocytaire et la substitution d'une population globulaire normale aux vieux globules, ont disparu.

On peut donc penser que cette fois les variations de la C.C.H.M. pourront être celles d'un index hémoglobinique et que la liaison avec la sidérémie se marquera.

Une étude par **analyse de la variance** est alors justifiée. Elle a porté sur 233 bilans et on a envisagé l'action des facteurs sui-

vants : période d'évolution, taux du fer sérique, volume corpusculaire moyen, chiffre globulaire.

a) L'influence du **moment de l'évolution considéré** est manifeste. On a en effet :

Période « 3 mois - 1 ans » : C.C.H.M. moyenne : 34,3235 (68 cas).

Période « 1 à 3 ans » : C.C.H.M. moyenne : 33,812 (85 cas).

Période « plus de 3 ans » : C.C.H.M. moyenne : 33,4 (80 cas).

La valeur de « F » correspondant à cet élément de variance est de 4,85, soit supérieure à celle qui correspond au seuil 1 % (4,6).

Faut-il y voir la conséquence de certaines lassitudes thérapeutiques, celle de l'incidence plus forte d'hypochromies tardives ; nous en parlerons plus loin.

b) L'influence de la **sidérémie n'apparaît pas significative**, fait qui lui aussi sera à nouveau évoqué dans les pages suivantes. On a en effet :

Pour des taux inférieurs à 100 microgrammes/100 ml : C.C.H.M. : 34,13 (46 cas).

Pour des taux de 100 à 150 microgrammes/100 ml : C.C.H.M. : 33,5 (90 cas).

Pour des taux supérieurs à 150 microgrammes/100 ml : C.C.H.M. : 33,96 (97 cas).

Et la valeur de « F » correspondant à cet élément de variance est seulement de 1,26, inférieure à celle qui correspond au seuil 5 %.

c) Pour **les facteurs « G.R. » et « V.C.M. »** on trouve une valeur significative de « F » : soit :

Pour « V.C.M. » : $F = 8,5$ (seuil 1 % = 3,3).

Pour « G.R. » : $F = 3,7$ (seuil 5 % = 3,7).

Les taux moyens de C.C.H.M. vont de 32,3 pour des V.C.M. supérieurs à 110 microns cubes à 35,3 pour les V.C.M. inférieurs à 90 (5 classes).

Les taux moyens de C.C.H.M. vont de 32,3 pour un chiffre globulaire inférieur à 4 millions à 34,4, pour un chiffre globulaire supérieur à 5 millions (4 classes).

Comme au chapitre précédent, nous avons étudié, pour chacun de ces facteurs un élément de variance englobant encore l'élément d'interaction (soit dispersion factorielle + interaction).

On constate alors que la valeur de « F » obtenue en comparant cet élément de variance à la nouvelle variance résiduelle (calculée comme dans le chapitre précédent) est :

— dans le cas du facteur « G.R. » égale à 1,12 (seuil 5 % : $F = 1,8$).

— dans le cas du facteur V.C.M. égale à 2,5 (seuil 1 % : $F = 2,25$ environ).

Il semble donc que, à l'inverse de ce qui se passe chez le biermerien non traité, la valeur de la C.C.H.M. soit ici **plus directement influencée par les variations du volume corpusculaire moyen que par celles du chiffre globulaire.**

Peut-être faut-il en voir l'explication dans le fait suivant : les variations du chiffre globulaire, dans un lot de sujets très varié, ne sont que pour une part d'ordre pathologique ; seules celles qui traduisent un début de rechute influencent les constantes érythrocytaires.

Ainsi, même à ce stade tardif de l'évolution, la C.C.H.M., envisagée statistiquement, reste semble-t-il, comme plus précocement un **index volumétrique**. Ses diminutions à certains moments et dans certaines circonstances hématologiques ne peuvent, d'un point de vue statistique, témoigner d'un authentique mouvement vers l'hypochromie.

4°) Les corrélations de la sidérémie avec les constantes érythrocytaires.

Il semble a priori logique de penser que les **variations du taux du fer sérique ont** leur reflet dans celles des **constantes hémoglobiniques** ; valeur globulaire et C.C.H.M. Il **n'en est rien**. Ou plus exactement les quelques variations qui existent ne laissent que **peu de place à l'hypochromie sidéropénique** dans le tableau hématologique du biermerien.

a) Les **corrélations entre fer sérique et C.C.H.M.** sont, nous l'avons vu, **non significatives**.

Au cours des **premières semaines** d'évolution, la sidérémie est un peu plus basse en cas de C.C.H.M. peu élevée ; mais l'analyse de variance ne permet pas de retenir cette corrélation. Nous en

avons d'ailleurs confirmé les résultats en étudiant la différence des moyennes de la sidérémie chez les sujets ayant respectivement une C.C.H.M. inférieure ou supérieure à la moyenne générale.

Plus tard, **au delà de la première année** d'évolution, les sidérémies hautes correspondent plutôt, nous l'avons vu, à des C.C.H.M. basses, sans que cependant cet élément de variance soit significative.

Si l'on attaque le problème de façon inverse, en étudiant les valeurs moyennes de la sidérémie dans des groupes de malades présentant respectivement une C.C.H.M. inférieure ou supérieure à la moyenne, on note — avec un seuil de probabilité atteignant il est vrai à peine 5 % — que l'**hypersidérémie** est plutôt le fait des « **hypochromies** ».

Connaissant la corrélation qui existe à ce moment entre la diminution de la C.C.H.M. et la macrocytose, on est amené — un peu paradoxalement à étudier plus en détail la corrélation V.C.M./sidérémie.

b) **La corrélation entre le taux du fer sérique et le V.C.M.** apparaît en effet réelle.

Nous l'avons étudié en déterminant le coefficient de corrélation sur 157 mesures couplées (même période que précédemment : plus de 1 an d'évolution).

Le coefficient de corrélation Sidérémie/V.C.M. a pour valeur **0,16** ce qui atteint juste le seuil 5 % de signification (0,156 pour le nombre de cas étudiés).

c) Cependant que la corrélation **sidérémie/chiffre globulaire**, étudiée sur 117 mesures couplées, ne se montre pas significative : $r = 0,093$ (valeur de r pour le seuil 5 % : 0,18).

Il y a donc une **seule corrélation valable** pour la sidérémie, celle qui la lie au **volume corpusculaire moyen**. Et cette corrélation est de sens **positif**, c'est-à-dire que l'**hypersidérémie est le fait des macrocytoses**.

Sidérémie et V.C.M. restent, chez le biermerien en traitement d'entretien, des **valeurs supra-normales**, de dispersion encore anormalement élevée. Le parallélisme de leurs variations renforce la notion si souvent évoquée de la fragilité de l'équilibre hémato-logique chez le biermerien.

EN RÉSUMÉ, l'étude de l'évolution des constantes érythrocytaires et du taux du fer sérique chez le biermerien traité permet de préciser la valeur sémiologique de ces mesures :

Le volume corpusculaire moyen semble devoir rester l'index le plus précieux de l'état hématologique, complétant par sa détermination la mesure des diamètres érythrocytaires.

Ses variations, lors des premières semaines d'évolution, sont d'intérêt plus physiopathologique que clinique, par leur dépendance vis-à-vis des valeurs initiales et de la réaction réticulocytaire.

Elles prennent au contraire, plus tard, une importante valeur sémiologique ; la survenue d'une macrocytose, coïncidant avec une baisse globulaire même très légère doit la faire prendre en considération, surtout lorsqu'il s'y joint une élévation de la sidérémie ; car ainsi se signe la forme hématologique mineure de la carence en antipernicieux.

Les variations de la C.C.H.M., par contre, ont trop d'ampleur et sont trop conditionnées par celles du V.C.M. pour que cette constante, au cours de l'évolution de l'anémie de Biermer, puisse être réellement une constante hémoglobinique. Ce qui n'enlève rien à l'intérêt nosologique de l'authentique baisse moyenne de C.C.H.M. qui accompagne l'évolution thérapeutique précoce de l'anémie biermerienne.

De ce fait même la valeur globulaire apparaît comme un index de précision inférieure au V.C.M. Essentiellement liées aux modifications volumétriques, ses variations sont estompées par celles concomitantes du contenu hémoglobinique.

Quant à la sidérémie, sa mesure prend essentiellement sa valeur lorsqu'existe une augmentation du fer sérique concomitante d'une macrocytose. Les anomalies de caractère déficitaire sont par contre peu importantes statistiquement.

III) DISCUSSION.

Nous envisagerons ici :

— d'une part la discussion des résultats de notre étude en fonction de la **physiopathologie de l'anémie de Biermer**, non traitée ou en cours de régénération globulaire.

— d'autre part le problème spécial que constitue les **formes hypochromes** de l'anémie de Biermer.

A) LES PROBLÈMES PHYSIOPATHOLOGIQUES CHEZ LE BIERMERIEN NON TRAITÉ.

L'anomalie cyto-évolutive qui caractérise l'anémie pernicieuse a pour conséquence la production, avec un **rendement quantitatif faible** d'éléments anormalement **fragiles** et **morphologiquement perturbés**.

a) La très nette **élévation du volume corpusculaire moyen**, caractéristique de base de l'anémie pernicieuse a deux raisons d'être :

Dans le sang du biermerien, où coexistent plusieurs populations d'hématies, les unes macrocytaires, les autres microcytaires ou normocytaires, il y a, comme le montre la détermination de la courbe des diamètres globulaires de Price-Jones, une **réelle prédominance quantitative** du contingent macrocytaire. Situation différente de celle qui existe parfois lors de mégaloblastoses non biermeriennes, au cours desquelles les microcytes peuvent prendre une très grande importance.

Une mesure moyenne et surtout une mesure cubique, est influencée de façon prédominante par les éléments de dimensions importantes.

La macrocytose est donc directement fonction du degré de gravité de la mégaloblastose. L'anomalie médullaire a une double conséquence ; quantitative, l'anémie, qualitative, la macrocytose. Il n'y a donc rien d'étonnant dans la corrélation étroite que présentent ces deux constantes globulaires.

b) Les **anomalies de la C.C.H.M.** sont d'interprétation complexe, comme le sont leurs relations avec le **taux du fer sérique**.

L'hypersidérémie du biermerien est, de l'avis de tous les auteurs liée à la fois au défaut d'utilisation médullaire et à la destruction globulaire exagérée. On conçoit donc aisément qu'elle soit directement fonction du degré d'anémie, si du moins un taux suffisant de sidérophiline lui permet de s'exprimer.

En d'autres termes, si la vitesse de rotation du fer plasmatique est accrue (HUFF - 94), elle n'a pas pour corollaire un accroissement de la vitesse de rotation du fer médullaire. L'incorporation médullaire du métal, peu ou pas augmentée, est en grande partie rendue inefficace par l'hémolyse intravasculaire et par le « cycle court » intra-médullaire du fer.

Il y a **découplage** du métabolisme globulaire du fer d'avec le métabolisme général. La sidérémie n'est plus un facteur régulateur valable de l'hémoglobinoïèse. On conçoit ainsi que les constantes hémoglobiniques puissent être, dans leurs variations, **indépendantes du taux plasmatique du fer**.

Les diminutions importantes de la C.C.H.M. semblent le fait des anémies les plus graves ; ce fait semble devoir s'expliquer en fonction du mécanisme de l'anémie :

Le blocage métabolique dû à la carence en antipernicieux intéresse à la fois la production cellulaire et l'hémoglobinoïèse ; il se différencie ainsi du blocage d'origine génétique de la thalassémie qui intéresse le seul contenant hémoglobinique. Dans la thalassémie, l'hypochromie s'affirme car la production médullaire, stimulée par l'érythropoïétine, reste efficace. Chez le biermerien, par contre, l'insuffisance hémoglobinoïétique s'inscrit dans le cadre d'une production globulaire faible ; elle ne s'objective donc pas de façon manifeste.

Il semble probable que dans **les déglobulisations majeures**, pour des raisons non précisées, la défaillance de l'hémoglobinoïèse s'accentue, acquérant une certaine autonomie sémiologique que traduit la baisse de la C.C.H.M.

C'est d'ailleurs dans la maladie de Biermer que les corrélations entre le taux d'hémoglobine alcalino-résistante et le degré d'anémie sont les plus nettes (CREYSSEL et col. - 41 a) ; ce qui traduit l'aggravation du trouble métabolique proprement hémoglobinique en cas d'anémie extrême.

On peut par ailleurs se demander si ces anomalies hémoglobiniques ont un caractère généralisé ou portent électivement sur certaines lignées érythroblastiques. Comme l'ont noté REVOL et MOREL (161), il existe à côté des mégalo blastes, dans la moelle biermerienne, des éléments érythroblastiques porteurs des stigmates habituellement rencontrés dans les hypochromies ; cette « flore hémoglobino-prive » a sa traduction périphérique la plus évidente lorsque la courbe de Price-Jones présente l'aspect « dimorphe » décrit par TROWELL (202).

Il faut enfin signaler que d'autres explications ont été avancées pour expliquer la diminution éventuelle de C.C.H.M. chez le biermerien. WILTON (217) a pu, par centrifugation fractionnée séparer des globules rouges de volume différent. Il note que leur C.C. H.M. décroît **parallèlement** au V.C.M. et interprète ce phénomène comme lié à la sénescence globulaire. La diminution de C.C. H.M. des grandes déglobulisations serait alors liée à leur évolution déjà longue permettant la sénescence, explication que nous citons sous toutes réserves.

B) PROBLÈMES PHYSIOPATHOLOGIQUES CHEZ LE BIERMERIEN TRAITÉ.

La restauration post-anémique biermérienne est caractérisée par son intensité. En un temps très bref la production globulaire s'accroît massivement, se normalise qualitativement, pour bien vite apaiser son rythme initial.

Parallèlement se **normalise l'hémoglobino-poïèse** ; au moment même où le taux du fer sérique s'abaisse, où disparaissent les stigmates médullaires de surcharge martiale, on voit, par le **seul effet des antipernicieux** disparaître les **érythroblastes hémoglobino-prives** en même temps que les mégalo blastes. La baisse du taux d'hémoglobine alcalino-résistante témoigne parallèlement de cette normalisation.

a) Nous avons déjà envisagé précédemment les facteurs qui commandent les variations du **volume corpusculaire moyen**. La substitution, aux vieux globules, rapidement lysés d'ailleurs, d'une population normocytaire ou faiblement macrocytaire, explique le mouvement général de baisse de cette constante ; tendance que freine transitoirement, et de façon plus ou moins nette, la macrocytose réactionnelle de la crise réticulocytaire.

b) Considérées **individuellement**, les variations de la C.C.H.M. témoignent essentiellement de celles du V.C.M.

Statistiquement par contre existe une **baisse réelle de la C.C.H.M.**, indépendamment des variations volumétriques. Elle n'est pas semble-t-il liée à la chute du fer sérique, elle est transitoire et spontanément régressive. Elle apparaît donc constituer une caractéristique de base de la régénération post-anémique biermerienne, comme s'il existait un **asynchronisme** dans la reprise des fonctions érythropoïétiques et hémoglobinoformatrices normales. Nous en ignorons les raisons.

C) LE PROBLÈME DES FORMES HYPOCHROMES DE L'ANÉMIE DE BIERMER.

La « **tendance hypochrome** » de certaines formes d'anémie de Biermer ou de certains moments de l'évolution régénératrice est un fait intéressant au point de vue physiopathologique, comme nous l'avons vu ci-dessus. Elle est cependant sans conséquences cliniques réelles.

Nous voulons envisager maintenant les seules **hypochromies caractérisées**, entraînant la diminution au-dessous de l'unité de la classique **valeur globulaire**. Elles doivent être étudiées en fonction de la phase de l'évolution à laquelle se trouvent les malades :

1) Les hypochromies primitives.

Tous les auteurs s'accordent à penser que les formes primitivement hypochromes de l'anémie de Biermer, avant tout traitement, sont très rares. Pour WINTROBE (220), MALLARME (120) elles doivent faire évoquer un **état morbide associé**, épuisant les réserves ferriques (infection, cancer, etc...).

A ce stade où normalement existe une hyperchromie, par macrocytose, une valeur globulaire égale ou très légèrement inférieure à l'unité attire déjà l'attention. **Dans notre statistique** on note une telle valeur globulaire chez **17 malades**. Elle est inférieure à 0,80 dans 3 cas, à 0,85 dans 5, à 0,90 dans 9, à 0,95 dans 12.

On ne peut donc dire que, chez nos malades l'hypochromie franche se soit montrée fréquente. Et **aucune particularité** clini-

que ou biologique ne distingue ces malades des autres. Nous avons déjà noté l'absence de corrélation entre le taux du fer sérique et celui des constantes globulaires. On ne peut dire que l'hypochromie soit, chez ces malades plus liée aux abaisséments de V.C.M. qu'à ceux de C.C.H.M. Quant à l'évolution des cas présentant un tel tableau initial, elle ne diffère en rien de celle des autres et il ne semble pas que l'hypochromie secondaire, ou tardive, soit liée à la baisse initiale de la V.G.

Nous relèverons par ailleurs que **l'hypochromie initiale ne semble pas particulièrement fréquente** chez les malades présentant, avant tout traitement une **sidéropénie**, souvent liée d'ailleurs à une baisse de l'I.B.C. Pour les 12 cas précémemment évoqués, qui présentent un taux initial bas de fer sérique, on ne relève en effet aucune baisse de la V.G. au-dessous de l'unité ; et les valeurs moyennes sont les suivantes (12 cas) :

V.G. : 1,24.

V.C.M. : 123 microns cubes.

C.C.H.M. : 33,3 %.

Fer sérique : 62 microgrammes/100 ml.

En conclusion l'hypochromie primitive apparaît exceptionnelle chez le biermerien, sans liaison nette avec une éventuelle sidéropénie, sans corrélation notable avec le tableau clinique.

2) Les hypochromies secondaires.

Il existe, du **point de vue physiopathologique**, une phase transitoire où se marque la **tendance hypochrome**. L'étude analytique des variations de la C.C.H.M. l'authentifie. Mais il s'agit là d'un caractère normal de la régénération post-anémique, qui ne semble pas témoigner d'une carence en fer.

La baisse de C.C.H.M. au cours des premiers septénaires a sur la V.G., un retentissement qu'amortit la valeur encore très haute à ce stade du V.C.M. **Onze** de nos malades ont, dans cette période un **abaissement net** de la V.G. (V.G. moyenne : 0,85, V.C.M. moyen : 92 microns cubes, C.C.H.M. moyenne : 29 %) ; mais ce n'est que chez deux d'entre eux que l'hypochromie semble avoir eu une incidence clinique, la courbe de montée globulaire ayant dessiné un palier. Faut-il attribuer cette faible impor-

tance de l'hypochromie secondaire au fait que la plupart de nos malades ont eu, à côté du traitement antipernicieux, un traitement oral par des préparations martiales? Nous ne saurions l'affirmer.

3) Les hypochromies tardives.

Nous n'avons retenu que **7 cas d'hypochromies tardives** (survenues un an au moins après le début de l'affection).

Elles comportent en général une **diminution simultanée de la C.C.H.M. et du V.C.M.**, ce qui les oppose aux hypochromies secondaires. Des taux bas de fer sérique sont notés dans certains cas, mais la moyenne générale de ce constituant ne diffère pas significativement de la moyenne générale (test « t »). Pour mémoire nous donnerons les moyennes obtenues :

G.R. : 5.030.000/mm³.

V.G. : 0,83.

V.C.M. : 88 microns cubes.

C.C.H.M. : 31,4 %.

Fer sérique : 98 microgrammes/100 ml.

Sur le plan clinique :

L'hypochromie était expliquée chez deux malades par une association morbide entraînant une sidéropénie : cancer gastrique (obs. n° 27), Polyarthrite chronique évolutive (obs. n° 133).

Elle s'est montrée **épisode** chez les 5 autres, n'a pas semblé en relation avec une carence ferrique et a cédé à un renforcement du seul traitement antipernicieux.

4) Nous avons disjoint un cas très particulier (obs. n° 56). Il s'agit d'une **hypochromie permanente** tout au long de l'évolution avec importante **microcytose** (à 70 microns cubes parfois) et **chute très marquée de l'I.B.C.** (50 microgrammes/100 ml). Caractère resté inexplicable malgré de nombreuses investigations hématologiques et cliniques.

EN RÉSUMÉ l'hypochromie nous semble, chez le biermerien, une éventualité rare et d'importance très limitée. Sa liaison avec le taux de la sidéremie est très douteuse et l'on ne saurait affirmer que soit justifiée, chez le biermerien l'adjonction du fer au traitement antipernicieux.

CHAPITRE II

LE TAUX SÉRIQUE DE LA VITAMINE B 12 AU COURS DE L'ANÉMIE DE BIERMER

Nous envisagerons ici un aspect limité du métabolisme de la vitamine B 12, à savoir l'évolution du taux sérique de cette vitamine chez le biermerien, confronté avec celui trouvé chez le sujet normal.

Cette étude a pu être menée à bien grâce aux recherches effectuées par Madame R. KARLIN, Maître de recherches au C.N.R.S., à l'Institut Pasteur de Lyon.

LA VITAMINÉMIE B 12 PHYSIOLOGIQUE

1°) DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES.

L'isolement de la vitamine B 12 est intimement lié à la découverte par Mary SHORB (183) d'une technique microbiologique de dosage de cette substance. Aussi, très vite ont été réalisées des études sur la répartition de cette vitamine dans les tissus et humeurs à l'état normal comme à l'état pathologique. Etude statique qu'allait bientôt venir compléter l'exploration dynamique grâce à la vitamine B 12 radioactive.

ROSENTHAL et SARETT (169), en 1952, utilisant comme micro-organisme réactif *L. Leishmanii*, trouvent chez 24 sujets normaux un taux moyen de 200 milligammas/litre avec comme chiffres extrêmes 80 et 420.

WOLFF et KARLIN (223), en 1953, donnent un taux normal plus élevé de l'ordre de 600 milligammas/litre.

MOLLIN et ROSS (127), la même année, évaluent la vitaminémie B 12 normale à 320 milligammas/litre avec une limite inférieure à 100 milligammas/litre.

LEAR, HARRIS, CASTLE et col. (114), en 1954, utilisant comme organisme réactif *Euglena Gracilis* donnent comme moyenne 532 milligammas/litre $\pm$ 161.

SHINTON (182) utilisant *Euglena Gracilis*, donne un chiffre moyen de 390 milligammas/litre (variation de 130 à 470).

HALSTED et col. (83), SPRAY et WITTS (187) employant *L. Leishmannii* trouvent des taux légèrement supérieurs : 450 et 470 milligammas/litre (150 à 1000).

L'influence de l'âge sur la vitaminémie a été envisagée par BOGER et WRIGHT en 1955 (18), au cours d'une étude portant sur 528 sujets ; ces auteurs relèvent l'abaissement de la vitaminémie avec l'âge, tout en soulignant l'ampleur des variations individuelles dans un même groupe d'âge.

2^o) DOCUMENTS PERSONNELS.

a) Technique de dosage.

Les dosages ont été effectués à l'Institut Pasteur de Lyon par Mme R. KARLIN, en utilisant la technique de SKEGGS (184), modifiée par WOLFF et KARLIN (223). Cette technique emploie pour le titrage *Lactobacillus Leishmannii*, souche ATCC 7830.

b) Echantillonnage des sujets étudiés.

Les prélèvements sanguins ont été effectués à l'occasion d'exams systématiques divers, pratiqués chez des sujets apparemment sains.

94 sujets ont été étudiés se répartissant de la façon suivante :

	Mois de 65 ans	Plus de 65 ans	Total
	—	—	—
Hommes	32	18	50
Femmes	32	12	44
Total	64	30	94

La distribution des valeurs de la vitaminémie présente un caractère **lognormal** pour l'ensemble de l'échantillon. (L'ajustement a été testé par le test de χ^2 : $P = 0,5$).

Le taux moyen (moyenne logarithmique) est de **505 milligammas/litre** (± 2 écarts-types : 212 à 1190 milligammas/litre).

L'influence de l'âge a été étudiée :

Pour les sujets de **moins de 65 ans** (64 cas) on retrouve une distribution de caractère lognormal : moyenne : 580 milligammas/litre, valeurs correspondant à $\pm$ deux écarts-types : 291 et 1150 milligammas/litre. (L'ajustement de la distribution est testé par la méthode du χ^2 : $P = 0,3$ à $0,5$).

Pour les sujets de plus de **65 ans** (28 cas) la distribution est encore ajustable à une distribution lognormale ($P = 0,3$ à $0,5$). Taux moyen **très inférieur** aux précédents : 325 milligammas/litre, valeurs correspondant à $\pm$ deux écarts-types : 126 et 837 milligammas/litre.

L'influence du sexe apparaît moins nette, bien que le groupe féminin (32 cas) présente un taux moyen de vitaminémie supérieur (584 milligammas/litre) à celui du groupe masculin (490 milligammas/litre).

Nous avons donc cru nécessaire d'évaluer l'importance relative de ces divers facteurs en utilisant la **méthode d'analyse de la variance**. Nous n'en donnerons que les résultats résumés :

$$F \text{ âge} = \frac{W \text{ âge}}{W \text{ résiduelle}} = 7,7$$

$$F \text{ sexe} = \frac{W \text{ sexe}}{W \text{ résiduelle}} = 2,7$$

Pour les nombres de degrés de liberté considérés (1 pour les variances factorielles liées à l'âge et au sexe, 91 pour la variance résiduelle), la valeur limite de « F » correspondant au seuil 5 % est de 3,94.

Il semble donc qu'on puisse considérer que les données de notre statistique ne permettent de mettre en évidence que **l'influence significative de l'âge, et non celle du sexe** sur le taux de la vitaminémie.

Nous retiendrons que malgré l'importance des variations individuelles, la **limite inférieure de l'intervalle de sécurité de la moyenne** pour le **lot de sujets âgés** se situe à **270 milligammas/litre** (coefficient de sécurité 0,95).

Ce chiffre est important à considérer, étant donné que les biermerien, pour une large part, appartiennent à cette catégorie d'âge.

Nos résultats apparaissent ainsi en bonne concordance avec les données relevées dans la littérature. Nous pensons donc pouvoir valablement les utiliser comme termes de comparaison lors de l'étude des cas pathologiques.

LA VITAMINÉMIE B 12 CHEZ LE BIERMERIEN NON TRAITÉ

1°) DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES.

MOLLIN et ROSS (128), en 1953, trouvent pour 53 cas d'anémie de Biermer non traitée, un taux moyen de 40 milligammas/litre.

BESANÇON (12), en 1955, trouve des taux très variables de 0 à 80 milligammas/litre.

SPRAY et WITTS (187) en 1958, étudiant 94 malades, trouvent un taux moyen de vitaminémie de 64 milligammas/litre : 85 malades ont une vitaminémie inférieure à 100 milligammas, mais 7 ont de 100 à 170 milligammas, 2 ont un taux supérieur à 170 milligammas/litre. La présence de complications neurologiques ne semblent pas influencer ces chiffres.

THOMPSON, ASHBY et ARMSTRONG (199), en 1962, pour 15 malades, trouvent une vitamine moyenne de 42 milligammas/litre.

2°) ANALYSE DE NOTRE STATISTIQUE.

Notre étude n'a pu porter que sur un nombre assez restreint de nos malades. En effet c'est seulement depuis 1955, que des dosages de vitaminémie B 12 ont pu être effectués à Lyon. Par

ailleurs nombre de malades, ayant subi avant l'hospitalisation un début de traitement vitaminique, se trouvaient, de ce fait exclus de notre étude ; et sur les 56 malades ayant eu, dès l'entrée un dosage de vitamine B 12 sanguine, 7 nous ont paru, a posteriori, devoir être encore éliminés, un interrogatoire complémentaire finissant par révéler un début de traitement qui expliquait les résultats paradoxaux des dosages.

Il ne nous reste en définitive que **49 cas** pour lesquels la vitaminémie à l'entrée à l'hôpital se répartit entre les chiffres extrêmes de 12 milligammas/litre et 170 milligammas/litre (tableau 4).

TABLEAU IV

	154						
	147						
	142						
	139						
	137 r						
	129						
	91	153					
	82	145					
	81	141					
	74	147					
	71	96					
143	70	89					
134	66	87					
132	63 r	80			85 r		
92	62 r	76	128	140	84 r	80 r	
75	52 r	67	73	113	80 r	59 r	60
72	34	25 r	5	24 r	36 r	37	55
Inférieur	30	50	70	90	110	130	150
à 30 milli-	à	à	à	à	à	à	à
gammas/l.	50	70	90	110	130	150	170

La vitaminémie B 12, avant traitement, chez les 49 malades étudiés

(Les taux de vitaminémie qui définissent les classes isolées, sont exprimées en milligammas par litre. Les numéros indiqués dans les colonnes sont ceux des observations référencés dans ce travail.)

La distribution des valeurs observées est très fortement asymétrique et ne peut être assimilée à l'une des distributions classiques unimodales, ce qui enlève toute valeur au taux moyen (63 milligammas/litre).

Le nombre des cas est trop restreint pour qu'on puisse valablement en tenter une analyse précise, mais on a l'impression que la distribution ébauche un type **bimodal** avec deux populations centrées approximativement sur les valeurs 50 milligammas/litre et 120 milligammas.

Cette hypothèse est dans une certaine mesure, confirmée par le fait que les vitaminémies initiales « élevées » appartiennent, pour une large part à des cas de rechute.

a) Comparaison avec les taux normaux.

L'hypovitaminémie, pour évidente qu'elle apparaisse, demande, en raison de la forte dispersion des valeurs individuelles, un contrôle statistique.

La limite supérieure de l'intervalle de sécurité de la moyenne pour le lot des malades est de **76 milligrammas/litre**, soit très nettement inférieure à la limite inférieure de l'intervalle de sécurité de la moyenne pour le lot témoin le moins favorisé (plus de 65 ans) qui est de 270 milligrammas/litre.

b) Existe-t-il des corrélations entre la baisse de la vitaminémie et diverses circonstances étiologiques ou cliniques?

Nous avons déjà noté que la vitaminémie semble moins abaissée lors des **rechutes**.

Influence de l'âge et du sexe.

Comme chez le sujet sain, il semble que ces facteurs interviennent. Les taux moyens s'établissent comme suit (taux exprimés en milligrammas/litre) :

	Moins de 65 ans —	Plus de 65 ans —	Total —
Hommes	87 (12 cas)	49 (11 cas)	69 (23 cas)
Femmes	62 (11 cas)	52 (15 cas)	56 (26 cas)
Total	75 (23 cas)	51 (26 cas)	63 (49 cas)

Ces résultats ont été analysés en employant la **méthode d'analyse de la variance**. Le facteur de dispersion lié à l'âge apparaît significatif ($F = 4,35$ — le seuil 5 % correspondant à la valeur $F = 4$) bien que de façon assez modeste ; par contre la dispersion liée au sexe n'est certainement pas significative (F très inférieur à 1).

Ainsi, chez le malade comme chez le sujet sain, l'âge semble influencer la valeur de la vitaminémie, alors que le sexe n'a pas d'influence significative. Ceci dans la mesure où une statistique aussi restreinte permet de formuler une opinion. Et ce contrôle

statistique enlève beaucoup de sa valeur à la constatation un peu paradoxale suivante : la vitaminémie chez la femme biermerienne d'âge moyen est plus fortement abaissée qu'elle ne l'est chez l'homme, alors que la femme « témoin » tend à avoir une vitaminémie supérieure à celle de l'homme. On pourrait rapprocher ce fait, s'il se confirmait sur une statistique importante de l'incidence supérieure de la maladie de Biermer à la ménopause féminine. Nous ne pouvons, sur nos seules données, en discuter utilement.

Influence du degré de gravité de l'anémie.

Aucune corrélation évidente n'apparaît ici. Nous avons comparé deux groupes ayant respectivement des chiffres globulaires initiaux inférieurs et supérieurs à 1.500.000 G.R./mm³ sans trouver de différence valable tant des moyennes que des variances de la vitaminémie.

Influence de l'existence de signes neuro-anémiques.

12 malades, appartenant au lot étudié ci-dessus ont présenté des manifestations neuro-anémiques objectives (aréflexie, signe de Babinski, ataxie, etc...). Tous présentent des vitaminémies inférieures à 60 milligammas/litre (moyenne 39 milligammas/litre), se situant donc en-dessous de la moyenne générale.

Ces résultats sont en accord avec la notion bien établie de l'importance du dosage de la vitaminémie B 12 dans les diagnostics des formes neurologiques de la maladie de Biermer, sur laquelle ont insisté VICTOR et LEAR (206), BESANÇON (12), BOUDIN et BARBIZET, etc... (21).

Aucune corrélation ne nous a paru exister entre le taux de la vitaminémie et l'atteinte hépatique.

LA VITAMINÉMIE B 12 CHEZ LE BIERMERIEN TRAITÉ PAR L'ASSOCIATION VITAMINE B 12 - FACTEUR INTRINSÈQUE

Nous n'avons pas étudié de façon systématique l'évolution de la vitaminémie chez les sujets traités par les extraits hépatiques, ni chez ceux recevant une dose unique massive de cyanocobalamine, ou une des formes pharmacologiques nouvelles de la vitamine B 12 (hydroxocobalamine). Notre étude sera donc axée sur

l'analyse des résultats obtenus par la médication orale, problème qui sera d'ailleurs à nouveau envisagé plus loin dans ses aspects cliniques.

1°) DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES.

Les effets de la médication orale sur la vitaminémie ont surtout été étudiés depuis que l'attention a été attirée sur l'existence de résistances acquises au facteur intrinsèque.

Cependant en 1955, BLACKBURN (15), trouve sur 9 malades traités uniquement par voie orale, 4 cas dans lesquels la vitaminémie est rétablie à son taux normal.

En 1960, MOONEY (130) étudiant 11 malades pendant une période allant de 1 à 3 ans, relève des résultats assez médiocres (10 à 225 milligrammas par litre, avec une moyenne de 77 milligrammas/litre).

MOLLIN et ROSS (128), en 1954, utilisant une dose quotidienne de 2 comprimés de « Bifactor » (Organon), notent un relèvement vers les taux normaux après 20 jours de traitement, mais aussi une rechute progressive de la vitaminémie après le 5^e mois. Constata-tion que font aussi GLASS, LILLICK et BOYD (76) et plus récemment KILLANDER (103).

2°) ANALYSE DE NOTRE STATISTIQUE.

30 malades ont pu être étudiés au cours de traitements ne comportant pas de vitaminothérapie parentérale (soit 24 sujets traités dès le début par voie orale et 6 traités pendant une courte période initiale par la leucovorine).

Deux préparations commerciales ont été employées :

« BIFACTON » (Organon)

Facteur intrinsèque : 24 milligrammes. Combiné à :
Vitamine B 12 : 9 microgrammes.
Poudre de foie : 25 milligrammes.
Pour un comprimé.

« ERYTHROTON » (Lab. ROLLAND)

Facteur intrinsèque : 125 milligrammes.
Vitamine B 12 : 100 microgrammes.
Bétaïne ferreuse : 100 milligrammes.
Extrait de foie concentré : 75 milligrammes.
Pour un comprimé.

La posologie, — très variable — sera envisagée dans un chapitre ultérieur et discutée.

Evolution de la vitaminémie chez les malades traités.

23 des malades étudiés ont pu être suivis pendant 3 ans, 17 ont pu l'être pendant une durée supérieure (jusqu'à 7 ans).

L'évolution thérapeutique a été arbitrairement découpée en périodes correspondant à celles utilisées dans les chapitres antérieurs. Pour chaque période est indiqué le taux moyen de la vitaminémie et les limites de l'intervalle de sécurité de la moyenne (calculé, en raison du nombre restreint de cas en utilisant la distribution « t »).

Période	Vitaminémie moyenne	Intervalle de sécurité
Avant traitement	69 milligrammas/l	57 - 81 milligrammas/l
5 ^e au 10 ^e jour	200 —	133 - 226 —
10 ^e au 40 ^e jour	300 —	240 - 360 —
40 ^e jour au 3 ^e mois	280 —	226 - 334 —
4 ^e mois à 1 an	162 —	129 - 195 —
1 à ans	200 —	147 - 253 —
Après 3 ans	170 —	140 - 200 —

Nous avons cherché s'il existait des différences significatives entre les résultats obtenus sur la vitaminémie avec les deux préparations utilisées. Les taux vitaminiques moyens obtenus pour chaque lot ont été comparés en utilisant le test « t », ceci pour chacune des périodes précédemment définies. Aucune différence significative ne peut être mise en évidence et le parallélisme évolutif des courbes de vitaminémie laisse penser qu'une statistique plus importante conduirait à des conclusions analogues.

Ces résultats doivent être commentés en prenant en considération deux moments successifs de l'évolution :

a) Si l'on considère la période précoce, qui correspond au **traitement d'attaque** (soit entre le 10^e jour et la fin du 3^e mois) ; on constate un **net relèvement** de la vitaminémie, qui cependant reste d'une importance limitée ; les taux obtenus sont en effet du même ordre que ceux relevés chez le vieillard normal, et ce, malgré la présence dans l'échantillon étudié d'un nombre assez important de sujets de moins de 65 ans (20 cas).

b) Si l'on considère par ailleurs l'**évolution tardive de la vitaminiémie**, on est bien obligé de reconnaître qu'elle tend à s'abaisser progressivement, lorsqu'au traitement d'attaque s'est substitué le traitement d'entretien.

Une confrontation s'impose : celle du lot des sujets régulièrement traités par voie orale (qui, précisons le dès maintenant, ne concerne que des sujets ne présentant aucun signe hématologique de rechute) avec un lot de sujets ne présentant pas non plus de rechute clinique mais ayant abandonné depuis longtemps tout traitement (un an au minimum).

Pour ces derniers malades en rupture de traitement, la vitaminiémie moyenne se situe à 135 milligammas/litre). Elle est de 194 milligammas par contre pour les malades régulièrement traités.

La comparaison des moyennes montre une **différence statistiquement valable** ($P = 0,99$). Il nous semble donc qu'on puisse admettre que l'**effet à longue échéance d'une médication orale** régulière, tout en restant modeste dans son importance **est indéniable**. La vitaminiémie de ces sujets reste nettement supérieure à celle des sujets non traités et ce fait devra être pris en considération pour juger de l'utilité réelle de la médication buccale sur le plan clinique.

LA VITAMINÉMIE CHEZ LES SUJETS TRAITÉS PAR LA LEUCOVORINE

8 de nos malades ont été traités, lors de la poussée anémique initiale par la leucovorine à l'exclusion de toute autre thérapeutique. La posologie a été chez tous de 3 mgr par jour, par voie parentérale ; et le traitement a été poursuivi pendant 10 à 20 jours. Les quantités insuffisantes de produit dont nous disposions ne nous ont pas permis de réaliser des traitements d'entretien par le produit, et les malades ont été ultérieurement soumis soit à la vitaminothérapie B 12 parentérale, soit à la médication orale. Les résultats de cette médication sur la montée globulaire, étudiés par ailleurs, se sont montrés régulièrement favorables, et indistingables de ceux obtenus par les autres méthodes.

Chez deux des malades, un traitement par la vitamine B 12 ou par les extraits hépatiques avait été ébauché et la vitaminémie de départ dépassait 400 milligammas/litre. Au cours du traitement par la leucovorine, on vit la vitaminémie s'effondrer malgré la réaction thérapeutique très favorable du point de vue hémalogique.

Les 6 autres malades n'avaient eu aucune thérapeutique antécédente, et la vitaminémie initiale était très basse, analogue à celle de l'ensemble du lot (taux moyen : 58 milligammas/litre). De façon générale, on a vu au cours de la période thérapeutique, la vitaminémie se relever très légèrement, mais sans dépasser notablement 100 milligammas/litre.

Le petit nombre des cas étudiés, la brève durée de la phase thérapeutique nous empêchent de tirer une conclusion de ces résultats.

LA VITAMINÉMIE CHEZ LES SUJETS EN RUPTURE DE TRAITEMENT

Parmi les sujets ayant arrêté tout traitement depuis 1 an au moins nous devons distinguer deux groupes :

1) Celui, auquel on a déjà fait allusion, des sujets ne présentant **pas de rechute hémalogique**, malgré un trou thérapeutique de 1 an et plus.

La vitaminémie moyenne pour ces 15 cas est de **135 milligammas/litre** avec un écart-type de 66 milligammas.

2) Celui des sujets présentant une **rechute mégaloblastique**, dont 13 cas ont pu être étudiés quant au taux vitaminique. Le taux sérique moyen de vitamine B 12 est ici de **84 milligammas/litre** avec un écart-type de 42 milligammas.

Ces taux doivent être comparés entre eux et avec ceux observés lors de la première poussée anémique.

Comparés à ceux de la première poussée, ils se montrent légèrement plus élevés. La différence des moyennes, testée par le test « t » se montre **significative** ; rappelons par ailleurs que l'aspect **bimodal** de la distribution correspondant à l'ensemble première poussée + rechutes, semble en grande partie lié au fait que, lors des rechutes, la vitaminémie est fréquemment moins basse que lors de la première poussée. Ce fait pourrait être très simplement lié à un diagnostic plus précoce de l'affection chez un malade averti par une première expérience.

De même il existe une différence significative (test « t ») entre les taux de vitaminémie de ces malades en récurrence et ceux des sujets ne récidivant pas malgré l'absence de traitement. Mais il serait hasardeux, étant donné l'importance des variations individuelles de tenter d'en déduire l'existence d'un seuil de vitaminémie conditionnant l'apparition de la mégaloblastose.

EN CONCLUSION, notre étude, bien que basée sur un nombre restreint d'observations, nous a permis de confirmer la constance de l'abaissement de la vitaminémie B 12 chez le Biermerien ; et partant sa valeur diagnostique. Plus marquée lors des poussées initiales que lors des rechutes, elle s'est montrée plus influencée par l'âge que par les caractères cliniques ou hématologiques de l'affection.

L'influence du traitement oral (association vitamine B 12 - facteur intrinsèque) sur la vitaminémie, importante lors du traitement d'attaque, semble s'affaiblir avec le temps, lors du traitement d'entretien, mais, même à longue échéance, il n'apparaît pas qu'elle puisse être considérée comme nulle ; et ce fait devra être pris en considération dans la discussion ultérieure de la résistance acquise à la médication orale.

LE TAUX SÉRIQUE DE MÉTHIONINE LIBRE

1°) DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES.

La méthionine a fait l'objet de très nombreux travaux quant à son rôle biologique et à ses applications thérapeutiques.

Mais les documents concernant le taux sanguin de la méthionine libre sont extrêmement pauvres.

HARPER, KINSELL et BARTON (85) trouvent un taux moyen de 8,5 mgr/litre de plasma (4,6 à 14,8).

JOHNSON et BERGEIM (99) étudiant par une technique chimique le taux de méthionine dans le filtrat tungstique du plasma, trouvent pour 24 sujets normaux un taux moyen de 5,2 mgr/litre, avec un écart-type de 0,8.

HARPER, HUTCHIN et KIMMELL (84), par la technique microbiologique utilisant le leuconostoc méésentéroïdes trouvent, chez 18 sujets normaux de 18 à 30 ans un taux moyen de 5,7 mgr/litre, avec un écart-type de 2,7.

2°) RÉSULTATS DE NOTRE STATISTIQUE.

a) MATÉRIEL ET MÉTHODES.

La **technique analytique** de LASCELLES (110 b) utilisée par Mme R. KARLIN, Maître de recherches au C.N.R.S., Institut Pasteur de Lyon) emploie le leuconostoc méésentéroïdes B 1153 comme micro-organisme-test, en milieu Difco, additionné d'alanine et de leucovorine).

Les résultats obtenus par cette technique sont légèrement supérieurs à ceux donnés par la technique de HARPER (25).

Le lot de sujets-témoins sains est le même que celui ayant servi pour les recherches concernant la vitaminémie B 12 ; (92 sujets ont été examinés) 64 malades ont été par ailleurs examinés avant traitement et pour une large part ont subi des examens répétés en cours d'évolution.

b) LA MÉTHIONINÉMIE NORMALE.

Les 92 sujets examinés se répartissaient comme suit :

	Moins de 65 ans	Plus de 65 ans	Total
	—	—	—
Hommes	32	18	50
Femmes	31	11	42
Total	63	29	92

Les taux moyens trouvés sont les suivants :

Hommes - moins de 65 ans : moyenne : 10,7 mgr/litre.
écart-type : 1,7 milligramme.

Hommes - plus de 65 ans : moyenne : 12,2 milligrammes/litre
écart-type : 4 milligrammes.

Femmes - moins de 65 ans : moyenne : 12,5 milligrammes/litre
écart-type : 3 milligrammes.

Femmes - plus de 65 ans : moyenne : 9 milligrammes/litre
écart-type : 3,6 milligrammes.

Les différences des taux moyens ont été testées. Non significatives pour la comparaison des groupes masculins entre eux, elles se montrent au contraire significative (test «t») pour la comparaison des groupes féminins, ainsi que pour la comparaison des groupes correspondant à l'un ou l'autre sexe, dans chaque catégorie d'âge.

Nous n'avons pas poussé plus loin cette étude, en l'absence de données précises sur l'état et notamment l'état hépatique des sujets examinés et sur leurs conditions diététiques.

c) LA MÉTHIONINÉMIE CHEZ LE BIERMERIEN, AVANT TOUTE THÉRAPEUTIQUE.

64 cas ont été examinés :

	Moins de 65 ans	Plus de 65 ans	Total
	—	—	—
Hommes	15	11	26
Femmes	19	19	38
Total	34	30	64

La moyenne générale de la méthioninémie est de 8,4 (contre 11,4 chez le sujet normal, 11 chez le vieillard).

Les résultats obtenus sont les suivants :

Hommes - moins de 65 ans : moyenne : 10,2 milligrammes/litre
écart-type : 2,28.

Hommes - plus de 65 ans : moyenne : 8 milligrammes/litre
écart-type : 1,41.

Femmes - moins de 65 ans : moyenne : 7,66 milligrammes/litre
écart-type : 2,24.

Femmes - plus de 65 ans : moyenne : 8,6 milligrammes/litre
écart-type : 2,16.

La comparaison statistique de ces résultats avec ceux obtenus pour le lot témoin montre un abaissement significatif de la méthioninémie pour deux groupes seulement : celui des hommes de plus de 65 ans et celui des femmes de moins de 65 ans. Ce sont ces groupes, qui, dans le lot témoin « normal » ont les moyennes les plus élevées.

Le taux moyen pour l'ensemble des cas (8,4 mgr/litre - écart-type : 2,36) est significativement abaissé par rapport au taux moyen normal.

Notre statistique est trop limitée pour que nous nous permettions de tirer une quelconque conclusion de ces différences de comportement de la méthioninémie dans des groupes différents par l'âge et le sexe, chez les témoins comme chez les malades. Le seul fait à retenir nous semble l'existence d'une certaine diminution du taux sérique de méthionine chez le biermerien. Ceci d'autant plus que les dosages effectués chez les témoins ont pu être effectués dès après le prélèvement, alors que, du fait des conditions matérielles, un certain laps de temps s'est toujours écoulé avant le dosage, dans le cas des malades hospitalisés ; or (Mme R. KARLIN) le stockage du sérum semble entraîner une assez sensible augmentation du taux de méthionine libre ; il y a là un facteur d'erreur que nous ne pouvons chiffrer de façon satisfaisante.

Nous noterons enfin qu'une diminution un peu plus marquée du taux de la méthionine sérique a semblé caractériser les **rechutes, mégaloblastiques**, étudiées avant tout traitement (moyenne : 7,4). Mais le nombre insuffisant des cas, la dispersion élevée des valeurs individuelles rendent ce résultat sans signification statistique.

d) EVOLUTION DE LA MÉTHIONINÉMIE CHEZ LE BIERMERIEN TRAITÉ.

Nous avons, comme précédemment pour la vitamine B 12, étudié le taux moyen de la méthionine sérique au cours de périodes successives arbitrairement séparées. Les résultats en sont les suivants :

Avant traitement (64 cas) : moyenne : 8,4 milligrammes/litre
écart-type : 2,36.

5^e à 10^e jour (40 cas) : moyenne : 9,38 milligrammes/litre
écart-type : 2,66.

11^e à 40^e jour (54 cas) : moyenne 9,43 milligrammes/litre
écart-type : 2,25.

40^e à 90^e jour (38 cas) : moyenne : 9,21 milligrammes/litre
écart-type : 2,14.

Au delà du 3^e mois (59 cas) : moyenne 9,23 milligrammes/litre
écart-type : 2,14.

Il existe donc un léger relèvement du taux moyen de la méthionine sérique en cours de traitement. Dès les premiers jours, ce résultat semble atteint, mais ne semble pas s'améliorer par la suite. Les taux obtenus, pour les diverses périodes envisagées, sont significativement différents du taux initial (mais on se trouve toujours à la limite du seuil 5 % de signification. Le taux obtenu chez le biermerien guéri reste par contre toujours inférieur au taux moyen normal.

Nous avons essayé de voir s'il existait des différences dans l'évolution de la méthioninémie selon la thérapeutique. En fait on retrouve toujours, et ceci quelle que soit la médication, une montée initiale suivie d'une stabilisation, voire d'une légère retombée.

Le seul point notable que nous devons signaler concerne les malades traités par **la leucovorine**, qui comme ceux traités par les diverses formes de vitaminothérapies B 12, et peut-être même plus nettement, présentent ce relèvement de la méthioninémie ; il a malheureusement été impossible d'étudier l'action de cette médication au cours d'un traitement prolongé.

Les relations biochimiques qui existent entre le métabolisme de la méthionine et celui de la vitamine B 12 doivent faire rechercher s'il existe une corrélation entre le taux de ces deux substances dans le plasma.

Nous avons étudié dans ce but, quatre groupes de malades présentant des taux croissants de vitaminémie B 12, en y englobant bien entendu, non seulement des cas non traités, mais aussi des sujets en cours de traitement, de façon à englober un certain nombre de cas à vitaminémie élevée.

		Méthioninémie (milligrammes/litre)
		—
Groupe I	46 cas (Vitaminémie B 12 : 0 à 100 milligrammes/litre)	Moyenne : 8,54 Ecart-type : 2,8
Groupe II	40 cas (Vitaminémie B 12 : 100 à 200 milligrammes/litre)	Moyenne : 8,53 Ecart-type : 2,79
Groupe III	43 cas (Vitaminémie B 12 : 200 à 300 milligrammes/litre)	Moyenne : 9,55 Ecart-type : 2,53
Groupe IV	37 cas (Vitaminémie B 12 : plus de 300 milligrammes/litre)	Moyenne : 10,07 Ecart-type : 2,64

Il semble donc que le taux sanguin de méthionine, chez le biermerien traité, tende à s'élever lorsque la vitaminémie B 12 augmente. Statistiquement, les différences restent cependant faibles et non significatives entre les groupes ci-dessus définis. Par contre si l'on réunit les groupes III et IV à vitaminémie B 12 normale ou subnormale et qu'on compare à ce nouvel échantillon les groupes I et II, on note que ces derniers ont une méthioninémie **significativement plus basse**. Il semble donc qu'on puisse supposer une certaine corrélation entre les taux sanguins de vitamine B 12 et de méthionine.

EN CONCLUSION, il semble bien exister, au cours de l'anémie de Biermer, des perturbations du taux sérique de la méthionine libre, que la thérapeutique vitaminique paraît corriger. Mais ces anomalies sont d'importance trop limitée pour que nous tentions de les interpréter sans l'apport de recherches complémentaires.

CHAPTIRE III

LES GLOBULES BLANCS

La leucopénie, ou plus exactement la **leuconeutropénie** est de constatation classique au cours de l'anémie de Biermer. Le chiffre des éléments blancs s'abaisse aux environs de $3.000/\text{mm}^3$, les fortes leucopénies, à 2.000 éléments et moins, étant le fait des formes graves, aplastiques, au stade terminal (WHITBY - 213).

Non moins classique est l'abaissement du pourcentage des polynucléaires à 30 à 50 % des éléments blancs. Les éosinophiles, chez le biermerien non traité sont en nombre normal ou abaissé, cependant que la poussée d'éosinophilie post-hépatothérapique est signalée par tous les auteurs. Les lymphocytes, augmentés en pourcentage, seraient en fait normaux quant à leur nombre absolu au mm^3 (MALLARME - 120), cependant qu'est signalée une diminution du chiffre de monocytes.

En fait les données quantitatives précises sur cette question sont à peu près absentes de la littérature, alors que de nombreuses études sont consacrées aux anomalies morphologiques des polynucléaires au cours de l'anémie de Biermer. Nous n'envisageons pas cet aspect cytologique du problème, ni le très réel appoint qu'il apporte au diagnostic hématologique de l'anémie pernicieuse.

ÉTUDE DE NOTRE STATISTIQUE.

La nomenclature des polynucléaires ne comporte aucune ambiguïté. Celle des éléments mononucléés, par contre, doit être précisée pour éviter des confusions. Les examens que nous utilisons font en effet la distinction entre le **petit lymphocyte** et le **moyen mononucléaire**, ce dernier correspondant au **grand lymphocyte** classiquement décrit.

La distribution de fréquence des éléments blancs, à l'état physiologique, pour les diverses lignées, affecte le type **lognormal** ; et cette distribution semble se retrouver à l'état pathologique, du moins dans l'affection qui nous occupe (la méthode des probits a été utilisée comme test rapide de ce caractère, dans notre étude statistique).

Nous avons donc effectué nos calculs sur des **valeurs logarithmiques**. Pour chaque cas nous donnerons donc :

La valeur de la **moyenne, exprimée en éléments/mm³**, et celles des limites de son intervalle de sécurité pour le coefficient de risque 5 % calculées à partir des valeurs logarithmiques.

Les **valeurs logarithmiques** de la même moyenne et de la variance correspondante.

A) LE CHIFFRE TOTAL DES GLOBULES BLANCS

Nous avons pu étudier :

1) **A l'entrée, avant traitement** - 131 cas.

Chiffre moyen des globules blancs : 5.129/mm³.

Limites de l'intervalle de sécurité de la moyenne : 4.753 - 5.521.

Moyenne logarithmique : 3,71 - Variance : 0,0364.

2) **En cours de traitement** (en moyenne, un mois après le début de la période thérapeutique) : 76 cas.

Chiffre moyen des globules blancs : 6.745/mm³.

Limites de l'intervalle de sécurité de la moyenne : 6.109 - 7.112.

Moyenne logarithmique : 3,829 - Variance : 0,0357.

Ne disposant pas de documents permettant une stricte comparaison avec des mesures faites chez des sujets sains appartenant à la même population et examinés en utilisant les mêmes techniques, nous avons dû nous contenter de confronter nos résultats avec les taux considérés comme normaux dans la littérature.

Selon WINTROBE (220), le chiffre normal se situe à 7.000 éléments par mm³ (variation allant de 5 à 10.000 - sans précision statistique) ; ce chiffre est en accord avec les données de la plupart des auteurs.

Il semble donc que l'on puisse valablement admettre l'**existence**, chez nos malades d'une **réelle leucopénie**.

En cours de traitement cette leucopénie s'estompe. Statistiquement, la différence entre les moyennes « avant » et « en cours » de traitement, se montre nettement significative.

B) LES POLYNUCLÉAIRES NEUTROPHILES

Comme il est classique, le chiffre des polynucléaires exprimé en valeur absolue, se montre plus nettement abaissé que celui des éléments blancs totaux. Les valeurs sont très dispersées (475 à 10.000 polynucléaires/mm³) ; en étudiant l'histogramme — log-normal — de distribution des valeurs, nous avons été frappée par l'existence d'un petit lot de cas très fortement neutropéniques (moins de 1.000 éléments/mm³) ; mais en fait, ces cas ne semblent pas constituer une population séparée ; le critère de CHAUVENET, appliqué à l'étude de la distribution ne permet pas de les éliminer ; et sur le plan clinique, aucune particularité sémiologique ou évolutive ne semble les caractériser.

Nous avons donc pu étudier :

1) A l'entrée, avant traitement : 122 cas.

Chiffre moyen de polynucléaires neutrophiles : 2.830/mm³.

Limites de l'intervalle de sécurité de la moyenne : 2.582 - 3.090.

Moyenne logarithmique : 3,452 - Variance : 0,0685.

2) En cours de traitement : 51 cas.

Chiffre moyen des polynucléaires neutrophiles : 4.111/mm³.

Limites de l'intervalle de sécurité de la moyenne : 3.639 - 4.634.

Moyenne logarithmique : 3,614 - Variance : 0,036.

Ici comme précédemment nous avons comparé nos chiffres aux normes données par WINTROBE (220), soit 4.400 polynucléaires/mm³ (variation 3.150 à 6.200).

Plus encore que la leucopénie, la **neutropénie** semble, chez nos malades, **évidente et importante**, en accord avec les données classiques.

Les chiffres obtenus après un temps assez bref d'évolution thérapeutique montrent la rapide régression de ce stigmate hémato-logique. Nous ne disposons pas d'un nombre suffisant d'examen pour préciser la chronologie de cette normalisation. Disons seulement que dès le 10^e jour, on ne relève pratiquement plus aucune valeur inférieure à 2.000/mm³ du chiffre des polynucléaires neutrophiles.

C) LES POLYNUCLÉAIRES ÉOSINOPHILES.

Les modifications des éosinophiles — hormis celles liées à la thérapeutique — ont peu attiré l'attention. WHITBY (213) signale une éosinopénie dans certains cas d'anémie de Biermer arrivés à un stade avancé de déglobulisation. MALLARME (120) confirme cette notion, sans précision numérique.

Les chiffres obtenus ici, aussi bien avant, qu'après traitement, sont d'une extrême variabilité. Dans 1/5 des cas (21/107) l'examen de la lame de sang ne permet pas de trouver de polynucléaires éosinophiles. A l'inverse, dans un nombre non négligeable de cas, on trouve jusqu'à 10 % d'éosinophiles sur la lame (990 éléments/mm³).

Le pourcentage des polynucléaires éosinophiles par rapport aux éléments blancs totaux étant en règle faible, présente de ce fait (et en raison des conditions techniques des mesures) une sécurité très limitée. Nous en tiendrons compte dans l'appréciation des résultats.

Nous avons pu étudier :

1) A l'entrée, avant traitement (58 cas).

Dans 12 cas, aucun polynucléaire éosinophile n'a pu être vu lors de l'examen des frottis sanguins.

Pour les 46 cas restant, on a :

Chiffre moyen des polynucléaires éosinophiles : 155/mm³.

Moyenne logarithmique : 2,191 - Variance : 0,105.

2) En cours de traitement (49 cas).

Dans 9 cas, aucun polynucléaire éosinophile n'a été trouvé sur les frottis sanguins. Pour les 40 cas restant, on a :

Chiffre moyen des polynucléaires éosinophiles : 190/mm³.

Moyenne logarithmique : 2,28 - Variance : 0,079.

Nous avons par ailleurs déterminé les moyennes correspondant à deux groupes de malades ayant subi des thérapeutiques différentes :

a) Traitement par extrait de foie (17 cas).

Chiffre moyen des éosinophiles : 209.

Moyenne logarithmique : 2,32 - Variance : 0,066.

b) **Traitement par la vitamine B 12** (15 cas).

Chiffre moyen des polynucléaires éosinophiles : 170.

Moyenne logarithmique : 2,23 - Variance : 0,122.

Notons enfin que l'évolution du chiffre des polynucléaires dans des cas individuels ne semble obéir à aucune règle précise. Leur augmentation sous thérapeutique ne semblant pas plus fréquente que leur diminution.

La marge de variation du chiffre normal des polynucléaires éosinophiles semble très large. KOLLER (105) donne une moyenne normale de $100/\text{mm}^3$ (avec une variation de 50 à 400, sans précision statistique). WINTROBE (220) donne un chiffre normal double du précédent ($200/\text{mm}^3$ - variation de 50 à 250) ; d'autres auteurs sont encore plus larges dans leurs appréciations qui vont de 0 à 4 ou $500/\text{mm}^3$ pour le taux « normal ».

C'est dire qu'une comparaison de nos chiffres — par eux-mêmes assez incertains — avec de telles normes, s'avérerait assez illusoire. Ce qu'on peut seulement dire, c'est qu'ils ne s'éloignent pas de façon évidente de la zone normale.

La comparaison, chez nos malades des résultats obtenus avant et en cours de traitement ne montre **pas de différence évidente du taux des éosinophiles**. Les moyennes (logarithmiques) ne sont en effet pas significativement différentes (écart-type estimé de la différence des moyennes : 0,065) ; il en est de même des variances (test « F » : $F = 1,33$ inférieur à la valeur correspondant au seuil 5 %). Quant aux chiffres moyens obtenus chez les sujets **traités respectivement par les extraits de foie et la vitamine B 12**, ils ne se montrent pas non plus significativement différents (emploi du test « t » ; t atteint la valeur 0,84 qui correspond à une probabilité d'environ 0,7, donc à une absence de différence significative).

Sans pouvoir donc, pour les raisons exprimées plus haut, formuler de conclusion absolument ferme, nous pensons donc pouvoir dire, que **l'éosinophilie post-thérapeutique n'a pas, du moins dans notre statistique, la constance et l'importance qu'on lui a souvent attribué** ; et ceci même en cas de traitement par les extraits hépatiques.

D) LES ÉLÉMENTS MONONUCLÉÉS.

Pour les éléments mononucléés du sang périphérique, les divergences entre les auteurs sont multiples quant à la nomenclature et partant quant à l'évaluation des taux normaux.

Nous avons dit plus haut la terminologie utilisée. Nous donnerons dans un premier temps les résultats numériques obtenus en se basant sur cette classification. Puis nous tenterons certains regroupements indispensables à la discussion.

1) Etude analytique.

a) Les monocytes.

Nous avons pu étudier :

1) A l'entrée, avant traitement : 52 malades.

Chiffre moyen de monocytes : $333/\text{mm}^3$.

Moyenne logarithmique 2,523 - Variance : 0,142.

2) En cours de traitement : 48 malades.

Chiffre moyen des monocytes : $483/\text{mm}^3$.

Moyenne logarithmique : 2,684 - Variance : 0,0978.

Etant donné la variabilité extrême des chiffres donnés comme normaux pour le nombre des monocytes (taux évalué généralement aux alentours de $400/\text{mm}^3$) et surtout la très grande marge de variation normale qu'admettent tous les auteurs, une étude statistique s'avère ici hasardeuse. Notons seulement l'**amplitude assez faible** des variations quantitatives affectant la lignée monocyttaire dans notre statistique. Nous n'avons pas trouvé dans la littérature de précisions à ce sujet.

Il est par contre intéressant de noter que, malgré les variances élevées des distributions de fréquences observées, il existe une **différence significative des moyennes** calculées avant et en cours de traitement, soit :

— différences des moyennes : 0,161 (il s'agit de la différence des moyennes logarithmiques).

— écart-type estimé de la différence des moyennes : 0,0685.

La différence des moyennes est donc plus de deux fois supérieure à son écart-type estimé. Il semble qu'on puisse admettre une **augmentation du chiffre des monocytes en cours de traitement**.

b) Les petits lymphocytes.

Nous avons pu étudier :

1) **A l'entrée, avant traitement** : 53 malades.

Chiffre moyen des petits lymphocytes : $1.072/\text{mm}^3$.

Limites de l'intervalle de sécurité de la moyenne : 912 - 1.259.

Moyenne logarithmique : 3,03 - Variance : 0,0636.

2) **En cours de traitement** : 48 malades.

Chiffre moyen des petites lymphocytes : $760/\text{mm}^3$.

Limites de l'intervalle de sécurité de la moyenne : 688-839.

Moyenne logarithmique : 2,881 - Variance : 0,088.

On constate donc, que malgré la forte dispersion des valeurs individuelles (distribuées dans chaque cas de façon lognormale) il existe une **nette diminution du chiffre des peiits lymphocytes au cours du traitement**.

La différence des moyennes logarithmiques (0,149) est égale à près de 3 fois l'écart-type estimé de la différence des moyennes (0,0547) ; le seuil de probabilité 1% est atteint.

Ainsi, deux types cellulaires bien définis cytologiquement montrent, au cours de l'évolution thérapeutique, une **évolution numérique inverse**, notion que le simple examen des formules leucocytaires peut déjà apprécier.

c) Les moyens mononucléaires (ou grands lymphocytes).

Leur détermination est grevée des difficultés d'identification microscopique. Plus encore que pour les éléments précédents, l'appréciation du pourcentage des moyens mononucléaires variera d'un observateur à l'autre. Nous avons cependant tenté d'étudier les caractéristiques numériques de cette série parallèlement aux précédentes ; nous avons pu étudier :

1) **A l'entrée, avant traitement** : 53 malades.

Chiffre moyen des « moyens mononucléaires » : $601/\text{mm}^3$.

Limites de l'intervalle de sécurité de la moyenne : 501 - 719.

Moyenne logarithmique : 2,779 - Variance : 0,079.

2) **En cours de traitement** : 47 malades.

Chiffre moyen des « moyens mononucléaires » : $583/\text{mm}^3$.

Limites de l'intervalle de sécurité de la moyenne : 532 - 639.

, Moyenne logarithmique : 2,766 - Variance : 0,077.

Il n'y a **pas ici de différence significative** entre les chiffres observés avant et en cours de traitement. De plus il faut noter que les histogrammes des valeurs individuelles s'écartent ici très nettement du type lognormal. Et on a l'impression que la population cellulaire étudiée est hétérogène. Une analyse complémentaire des données numériques concernant les diverses lignées mononucléaires s'avère donc nécessaire.

2) Discussion.

a) **La lymphocytose**, admise par certains auteurs (WHITBY - 213) comme existant chez le biermerien non traité, ne **semble pas trouver confirmation dans les données de notre statistique**. Nous avons dû pour comparer utilement nos chiffres avec les normes admises, étudier la distribution des valeurs correspondant à l'**ensemble des lymphocytes** (petits lymphocytes et moyens mononucléaires) ; en effet, les données numériques que l'on trouve concernent la lignée lymphocytaire dans son ensemble et ne séparent pas deux catégories cellulaires. WINTROBE (220) donne comme chiffre moyen $2.000/\text{mm}^3$ (avec une variation allant de 1.500 à 3.000 normalement).

Chez nos malades nous trouvons :

Avant traitement (50 cas).

Chiffre moyen des lymphocytes (petits lymphocytes + moyens mononucléaires) : $1.879/\text{mm}^3$.

Limites de l'intervalle de sécurité de la moyenne : 1.626 - 2.123.

Après traitement le chiffre moyen tombe à $1.496/\text{mm}^3$.

On constate donc **qu'il n'existe pas** — chez nos malades — de **lymphocytose**, la moyenne se trouvant très proche de la normale.

b) Essai d'interprétation des variations portant sur le chiffre des moyens mononucléaires.

Il n'existe, nous l'avons dit plus haut, aucune variation significative du chiffre des moyens mononucléaires chez nos malades. Et les histogrammes de distribution de ces valeurs montrent une grande dispersion, évoquant par leur aspect une hétérogénéité de la population étudiée.

Les conceptions actuellement admises assimilent les moyens mononucléaires pour leur plus grande part à des lymphocytes ; un petit nombre seulement des cellules ainsi étiquetées se rattacheraient à la lignée monocyttaire.

Nous avons donc cherché à voir si le chiffre des « moyens mononucléaires » était influencé par les variations portant sur les cellules indiscutablement lymphocytaires ou monocytaires.

Dans ce but, nous avons employé la méthode d'**analyse de la variance**, en faisant entrer en ligne de compte deux séries de facteurs :

Le **traitement** (« avant traitement » et « en cours de traitement »).

La **valeur du rapport Petits/lymphocytes/Petits/lymphocytes + monocytes** qui donne une image de la répartition des éléments mononucléés bien définis du sang (on a choisi ce rapport de préférence au rapport petits/lymphocytes/monocytes, pour une simple raison de commodité).

Les résultats, consignés dans le tableau résumé ci-dessous peuvent être schématisés comme suit :

La variance factorielle liée au traitement ne se montre pas significative, lorsqu'on l'étudie par le test « F » en la comparant à la variance résiduelle.

La **variance factorielle** liée aux **variations du rapport petits/lymphocytes/petits/lymphocytes + monocytes** et donc à l'importance plus ou moins grande des deux lignées, **se montre par contre significative.**

L'élément de variance lié à l'interaction des deux catégories de facteurs n'est pas significatif (test F) ; il ne peut cependant être considéré comme absolument négligeable, au vu de la valeur atteinte par « F » (1,7 pour 6 degrés de liberté).

On peut analyser ces résultats plus simplement les confrontant aux hypothèses faites sur la nature des cellules dites moyens mononucléaires, et aux résultats numériques concernant les lymphocytes vrais et les monocytes :

Du fait de la variation inverse du chiffre des petits lymphocytes et des monocytes, il y a — après traitement — un plus grand nombre de cas pour lesquels le rapport Petits lymphocytes/Petits lymphocytes + monocytes est bas (monocytose relative).

Etude par la méthode d'analyse de la variance des variations
portant sur le nombre des moyens mononucléaires au mm³

TABLEAU DES MOYENNES

(Les valeurs individuelles ayant servi de base aux calculs
correspondent aux logarithmes du nombre des moyens mononucléaires/mm³)

Moyennes des logarithmes du nombre de moyens mononucléaires
par mm³ (le nombre de cas utilisés
est indiqué entre parenthèses)

Valeurs du rapport Lympho/ Lympho + mono	Avant traitement	En cours de Traitement	Total
0 à 0,25	2,5424 (3)	2,700 (4)	2,6329 (7)
0,25 à 0,50	3,0289 (3)	3,0352 (4)	3,0322 (7)
0,50 à 0,60	2,7163 (5)	2,8800 (13)	2,8342 (18)
0,60 à 0,70	2,79 (7)	2,7648 (10)	2,7751 (17)
0,70 à 0,80	3,003 (11)	2,7605 (8)	2,9009 (19)
0,80 à 0,90	2,7658 (17)	2,3718 (4)	2,6909 (21)
0,90 à 1,00	2,5515 (9)	2,6059 (4)	2,5683 (13)
Total :	2,779 (55)	2,7664 (47)	2,7732 (102)

Eléments de calcul

Dispersions	Degrés de liberté	Variances estimées	« F »
Totale = 11,58336	101		
Liée à la période (avant ou en cours de traitement) = 0,00285	1	0,00285	0,0265 (non significatif)
Liée aux variations du rapport Lympho/lympho + mono = 1,67844	6	0,279	2,67 (Significatif : le seuil 5 % correspond à F = 2,19)
Résiduelle = 9,90207	94	0,105	
Liée à l'interaction = 1,0209	6	0,17	1,7 (non significatif)
Nouvelle dispersion résiduelle = 8,883	88	0,101	

Si l'on compare les valeurs atteintes par le chiffre des moyens mononucléaires — avant et en cours de traitement, dans les diverses classes définies par la valeur du rapport petit lymphocyte/petit lymphocyte + monocyte on constate que :

Lorsque ce **rapport est bas au départ** (inférieur à 0,6), le chiffre des **moyens mononucléaires tend à s'élever** au cours du traitement.

Lorsque le **rapport est élevé au départ**, le chiffre des moyens mononucléaires **tend à s'abaisser** au cours du traitement (sauf en cas de lymphocytose relative extrême, correspondant à d'importantes cytopénies, en général).

On peut donc penser que ces **variations des moyens mononucléaires, qui se font dans le même sens que celle de la lignée prédominante (lymphocytaire ou monocytaire) sont liées à leur filiation réelle**. Il y aurait plus de « moyens mononucléaires » de nature lymphocytaire lorsque les petits lymphocytes abondent ; le groupe des moyens mononucléaires tend alors à présenter des variations parallèles à celles des petits lymphocytes. Une situation inverse se présente lorsque les monocytes sont en nombre important.

EN CONCLUSION, l'étude que nous avons fait des variations portant sur les globules blancs au cours de l'anémie de Biermer nous amène à souligner les points suivants :

La classique leuconeutropénie se retrouve avec netteté dans nos observations, régressive avec le traitement.

L'éosinophilie post-thérapeutique nous est apparu d'importance moindre qu'à certains auteurs.

Les éléments mononucléés, peu modifiés chez le biermerien non traité évoluent d'une façon divergente au cours du traitement : les lymphocytes diminuent ; les monocytes augmentent en nombre. Et ces variations ont leur reflet sur le groupe hétérogène des moyens mononucléaires.

CHAPITRE IV

TROUBLES DE LA CRASE SANGUINE ET ANOMALIES PLAQUETTAIRES AU COURS DE L'ANÉMIE DE BIERMER

Depuis la description initiale de BIERMER en 1871, l'existence d'hémorragies cutanéomuqueuses et rétiniennes au cours de l'anémie pernicieuse est classique (13).

1°) DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES.

Les anomalies de la crase sanguine ne sont pas mentionnées par ROHR (168) comme symptômes propres de l'anémie de Biermer. CHEVALLIER et MALLARME (120), STORTI (192), considèrent que leur existence, lorsqu'il s'agit notamment d'une thrombopénie importante, doit faire rechercher une association morbide.

Par contre dès 1876, RIEES signalait la **thrombopénie**, que retrouvait HAYEM (86) en 1889, et plus tard AUBERTIN (5), PAPPENHEIM (148). Tous les traités classiques la mentionnent.

PADDOCK et SMITH (147) en 1939, dans une étude portant sur 90 cas soulignent sa constance et sa corrélation avec le degré d'anémie (sur 22 anémies à moins de 2 millions, 20 thrombopénies à moins de 100.000 thrombocytes/mm³).

HEILMEYER et BEGEMANN (87), tout en confirmant la fréquence de la thrombopénie, insistent sur son intensité modérée, son caractère asymptomatique ; elle ne se traduit en effet fréquemment que par la positivité du signe du lacet, dont GIRARD et col. (74) ont relevé l'association à la splénomégalie.

L'évolution du chiffre plaquettaire au cours de la réparation de l'anémie a été étudiée par GIACA et col. (69) ; il existe une **crise thrombocytaire** présentant en général deux sommets aux 6-7^e et 11-12^e jours ; elle suit généralement dans le temps la crise réticulo-cytaire.

Les **manifestations hémorragiques mineures** entrent, de même dans le cadre symptomatique normal de l'anémie de Biermer. Purpura discret, tendance ecchymotique, gingivorragies sont de constatation banale. Comme le sont d'ailleurs les hémorragies rétinienne que DAVIS et BROWN relèvent dans 5 % des cas, devenant plus fréquentes (20 %) dans les formes sévères, avec taux d'hémoglobine au-dessous de 30 %. Une fréquence analogue est notée par EVANS (54) ; la plupart des auteurs, par ailleurs, se bornent à signaler leur fréquence sans en préciser le degré.

Les **syndromes hémorragiques majeurs**, à traduction viscérale, génitale ou autre sont infiniment plus rares. REVOL et PAYEN (162) n'en retrouvent que 2 sur 82 observations. GOUTTAS, TSEVRENIS et col. (79), en 1952, rapportent l'observation d'un malade biermerien, qui présentait une épistaxis grave, résistant aux thérapeutiques courantes pendant trois semaines et cédant alors seulement à la vitaminothérapie B 12. LEITNER (115) relate deux observations de syndromes hémorragiques graves au cours de la maladie de Biermer (Hémoptysie, épistaxis). VACHON et col. (204), citent une rectorragie grave d'étiologie biermerienne chez un sujet fortement thrombopénique (30.000 plaquettes/mm³) et présentant des suffusions hémorragiques multiples, buccales, pharyngées, rétinienne, etc...

2°) ÉTUDE DE NOTRE STATISTIQUE.

1°) Nature et fréquence des anomalies constatées.

Nous envisagerons successivement les anomalies plaquettaires et celles des facteurs plasmatiques de la coagulation.

A) LES THROMBOCYTES.

Les données recueillies dans 38 observations sont consignées dans le tableau 5. Plus de la moitié des cas ont un chiffre plaquettaire inférieur à 100.000 éléments par mm³, lorsque les examens sont pratiqués **avant traitement**.

La distribution des valeurs observées affecte le type **lognormal**.

Moyenne logarithmique : 4,894 - écart-type : 0,344.

(ce qui correspond en **éléments par mm³** à un **taux moyen de 78.300**, les valeurs correspondant à deux écarts-types étant 16.000 et 380.000).

L'**intervalle de sécurité de la moyenne** va de 68.700/mm³ à 89.300/mm³.

On peut donc dire que nos résultats sont en accord avec la donnée très classique de la **thrombopénie biermerienne**.

En COURS D'ÉVOLUTION THÉRAPEUTIQUE, plusieurs faits intéressants sont à noter :

Il existe un **relèvement rapide** du taux des plaquettes au cours de l'évolution vers la réparation de l'anémie.

Mais cette évolution semble dessiner **plusieurs phases successives** :

a) Au cours des **deuxième et troisième** septénaires de l'évolution (peu d'examens ont été effectués dans les tous premiers jours) se marque une importante montée du taux des plaquettes, qui dans 13 cas sur 19 examinés dépassent le chiffre de 250.000/mm³, atteignent 500.000 dans une observation.

Quatre cas seulement conservent une thrombopénie marquée (9.000, 27.000, 34.000, 64.000), correspondant à une réaction thérapeutique médiocre du point de vue globulaire.

Il semble donc qu'on puisse réellement parler de **crise thrombocytaire**, avec un taux moyen de l'ordre de 300.000.

b) **Au cours des semaines suivantes**, le chiffre plaquettaire tend à se stabiliser à des taux inférieurs. Pour 20 cas étudiés à cette période, nous trouvons :

Moyenne logarithmique : 5,295 - écart-type : 0,3

(ce qui correspond en éléments/mm³ à 197.000 - les valeurs $\pm$ deux écarts-types étant 50.000 et 400.000).

L'**intervalle de sécurité de la moyenne** s'étend de 168.000/mm³ à 231.000/mm³.

On peut donc dire que :

Le chiffre plaquettaire, chez le biermerien en bonne voie de guérison, tend à se rapprocher de la normale. Nous ne disposons pas de documents permettant de juger du taux de plaquettes à longue échéance, chez le biermerien réellement stabilisé par le traitement.

Il semble que nos observations confirment la notion de l'existence d'une **poussée thrombocytaire**, au cours de laquelle sont atteints et souvent dépassés les chiffres normaux, et que suit une chute modérée du chiffre plaquettaire. Ce qui évoque la réaction polyglobulique parfois notée (bien inconstamment) chez le Biermerien après traitement.

L'existence d'une **CORRÉLATION** entre chiffre plaquettaire et érythrocytaire, peut par ailleurs être statistiquement établie dans nos cas. Pour 57 mesures couplées, pré- et post-thérapeutiques, le coefficient de corrélation atteint la valeur : $r = 0,535$ alors que la valeur limite de « r » pour le seuil de signification 1 % et le nombre d'observations considéré est de 0,33.

TABLEAU V

132						
128						
114	153					
83	143	109				
82	141	156				
81	137	145				
59 r	134	99				
52 r	133	80				
49	100	70				
43	80 r'	25 r'	155			
36 r	64	15	152	148		
24 r''	24 r'	4	25	79	74 r	151
inf. à 50.000	50.000 à 100.000	100.000 à 150.000	150.000 à 200.000	200.000 à 250.000	250.000 à 300.000	Sup. à 300.000

Nombre des thrombocytes/mm³, avant traitement, étudié dans 38 cas

(Les chiffres définissant les classes isolées sont exprimés en thrombocytes/mm³. Les numéros indiqués dans les colonnes sont ceux des observations référencées dans ce travail.)

B) FACTEURS PLASMATIQUES

Le **temps de coagulation** a été mesuré chez 34 malades et dépasse 9 minutes dans 11 cas.

Le **taux de prothrombine**, évalué chez 48 malades est modérément diminué chez quelques-uns, soit :

40 à 60 % : 9 cas

60 à 80 % : 17 cas

80 à 100 % : 22 cas

La **fibrinémie** a été mesurée chez 41 malades, avant traitement et les taux obtenus sont très dispersés (tableau 6).

La distribution observée, testée par la technique des probits, semble se rapprocher du type **lognormal**, ce qui s'oppose au caractère de la distribution physiologique. Ce caractère, joint à l'analyse clinique des cas individuels, amène à penser que le taux de la fibrinémie serait ici modifié moins par le génie propre de l'affection que par des atteintes associées. Tous les cas dont la fibrinémie dépasse 0,4 % présentent en effet un élément pathologique associé à la maladie de Biermer : infection (2 cas), cancer gastrique (3 cas), atteinte hépatique (5 cas). Ceci enlève beaucoup de sa signification à la moyenne 0,34 % que l'on peut calculer pour la fibrinémie d'après notre statistique. Et l'on peut penser — sans preuve réelle — que la fibrinémie du biermerien se situerait un peu plus bas, entre 0,2 et 0,3 % approximativement.

Nous avons dit par ailleurs que nous n'avions pu mettre en évidence de corrélation valable entre le taux de la fibrinémie et celui des alpha-2 globulines, contrairement à ce qu'on observe dans nombre d'affections hématologiques.

Une **fibrinolyse** a été relevée dans 3 observations (66, 71, 81). Elles étaient massive, totale en 3 heures chez la malade de l'observation 81, ou elle s'associait à une thrombopénie, à la présence de thromboagglutinines, et à des manifestations hémorragiques cliniques. Dans un autre cas, elle était cliniquement silencieuse. Il s'agissait dans le dernier cas d'une fibrinogénolyse (obs. n° 71).

2°) Les manifestations cliniques de nature hémorragique au cours de la maladie de Biermer.

A) Des accidents hémorragiques majeurs ont été relevés dans 4 observations sur 147.

Obs. n° 15. — Hématémèses - Epistaxis, métrorragies - Thrombopénie modérée à 120.000/mm³.

Obs. n° 26. — Ecchymoses - Hématémèse et moeléna, métrorragies, hématuries - Thrombopénie modérée (75.000/mm³) - Temps de saignement à 26 minutes - Facteurs plasmatiques normaux.

Obs. n° 34. — Epistaxis - hémorragies intestinales - Pas d'examen biologique.

Obs. n° 104. — Purpura généralisé, échyмотique - Thrombopénie inférieure à 100.000/mm³ - Signe du lacet + + - Temps de saignement normal.

B) **Des signes hémorragiques mineurs** (Purpura, épistaxis bénins, tendance échyмотique) ont été notés dans 8 cas (obs. n°s 9, 66, 80, 81, 70, 113, 156, 47).

TABLEAU VI

153					
152					
134					
132					
129					
128					
149					
81					
80	156				
75	139				
68	83				
41	79				
31	66				
28	64				
27	56				
24	52				
21	26	89	125		
18 r	20	70	71		48
38	18	9	46	59	37
,1 à ,2	,2 à ,3	,3 à ,4	,4 à ,5	,5 à ,6	,6 à ,7

Taux de fibrinémie initiale, étudié dans 39 observations

(Les chiffres définissant les classes isolées sont exprimés en Gr %. Les numéros indiqués dans les colonnes sont ceux des observations référencées dans ce travail.)

Parmi ces cas, un seul présente une thrombopénie importante à 9.000/mm³ (obs. 81). Deux cas présentent une fibrinolyse (obs. 81 et 66) avec allongement du temps de saignement et signe du lacet. Dans les autres cas, le bilan de l'hémostase est négatif.

EN CONCLUSION, l'incidence des manifestations hémorragiques apparaît, dans notre statistique, assez faible (8 % de manifestations cliniques en englobant les formes mineures).

Contrairement à WARNER et OWEN (210), à GORDIN (78) nous n'avons pas trouvé d'atteinte importante de la prothrombine. La **fibrinémie** par contre s'est trouvée assez régulièrement abaissée, hormis le cas d'association morbide.

L'incidence clinique des altérations de la crase sanguine apparaît chez nos malades, assez faible, en regard de celle de la thrombopénie, qui semble le plus souvent responsable des troubles de l'hémostase.

CHAPITRE V

LES PROTÉINES SÉRIQUES

1°) DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES.

Les données concernant les anomalies des protéines sériques dans la maladie de Biermer sont, pour une large part anciennes et basées sur les seules techniques classiques d'investigation.

Les traités d'hématologie et de biochimie clinique ne consacrent généralement que quelques lignes à cette étude. Ce n'est que dans l'ouvrage de POLI (157) qu'on trouve une revue générale complète des travaux consacrés à cette question jusqu'en 1951.

L'existence d'une **hypoprotéinémie** est très généralement admise : GIBSON (71), KEEFER et MYERS (139), NEIL et WEAVER (141), MEULENGRACHT (123); divers travaux et notamment ceux de ce dernier, mettent l'accent sur une liaison possible entre hypoprotéinémie et œdèmes, par baisse de la pression oncotique.

Cette diminution des protéines sériques est à mettre en corrélation avec le bilan azoté négatif trouvé, chez le biermerien non traité, par JAMES et ALBOTT (96) ; de même qu'avec l'élimination accrue de tyrosine chez ces malades, notée par SWENDJEID (195), celle de l'acido-urique et notamment de la taurine, signalée par WEAVER (211).

Les modifications portant sur les diverses fractions plasmatiques sont plus sujettes à discussion. POLI note une élévation du taux des euglobulines. WHURMANN et WUNDERLY (224) celle des globulines bêta-2. NEIL et WEAVER (141), dans une étude électrophorétique portant sur 30 cas, soulignent la baisse des bêta-globulines chez le biermerien non traité, que suit, avec la guérison thérapeutique, une normalisation. L'existence d'une hypogammaglobulinémie a été signalée par LARSSON (110). Quant

à l'abaissement de la fraction albumine ; il est très généralement admis (KEEFERS et MYERS - 139, SCHILLING et HARRIS - 173).

Signalons enfin que l'existence d'une relation étiologique possible entre myélome et anémie pernicieuse a été envisagée par LARSSON (110 a).

2°) ÉTUDE DE NOTRE STATISTIQUE.

A) **La protidémie totale** a été mesurée chez **72** de nos malades, avant traitement, ou au cours de la première semaine d'évolution (tableau 7).

L'âge moyen des sujets étudiés est en accord avec celui de l'ensemble de la statistique, soit 62 ans.

La technique de dosage utilisée est celle classique de GORNALL (78 a).

TABLEAU VII

		156						
		151						
		140						
		139						
		134						
		115						
		82	153	158				
		77	142	157				
		76	137	145				
		75	132	141				
		69	129	121				
		63	114					
		62 r	83	87				
		43	71	80				
		36	62	78				
		34	56	77				
		31	55	64				
		30	51	61				
		27 r	46	45		152		
	143	27	41	42	57	89		
	70	24	35	26	52	64		
	24	17	37 r	22	24	48		124
91	15	8	37	18	5	21		10
Inf. à	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5
5	à	à	à	à	à	à	à	à
	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9

Protéïnémie totale, étudiée pour 72 observations

(Les taux de protéïnémie qui définissent les classes isolées sont exprimés en grammes pour 100 ml. Les numéros indiqués dans les colonnes sont ceux des observations référencées dans ce travail.)

Le **taux moyen** obtenu, dans les conditions ci-dessus définies est de :

6,35 gr/100 ml (écart-type : 0,83 gr/100 ml - limites de l'intervalle de sécurité de la moyenne : 6,15 - 6,45 gr/100 ml).

Il semble donc exister une **légère diminution** de la protidémie par rapport à la norme. Nous avons utilisé pour tester statistiquement cette donnée, les résultats obtenus par GROULADE et TIZZANN (200) dans l'étude d'une population normale de notre région et à la même époque. Ceci en sélectionnant dans cette statistique les classes de population comparables à celle de notre échantillon : soit 70 sujets avec pour protidémie moyenne : 6,8 gr/100 ml (écart-type 0,2 gr/100 ml).

La différence des moyennes, testée en utilisant la loi normale se montre environ 4 fois supérieure à l'erreur-standard estimée de la différence des moyennes.

On peut donc considérer qu'il existe chez nos malades un **abaissement léger mais statistiquement significatif de la protéinémie totale.**

B) **Les diverses fractions protéiques sériques** ont été évaluées, chez un certain nombre de malades, en utilisant l'électrophorèse sur papier (technique de GRASSMANN et HANIG (80 a).

a) **La sérum-albumine** a été évaluée dans 29 cas :

Taux moyen : 3,74 gr/100 ml.

Ecart-type : 0,63 gr/100 ml.

Intervalle de sécurité de la moyenne : 3,41 à 4,05 gr/100 ml.

Compte tenu de l'âge des malades, il ne semble pas que le taux de cette fraction soit nettement abaissé (les larges variations du taux normal ne permettent pas une confrontation statistique valable).

b) **Les alpha-2 globulines** (29 déterminations) présentent d'intéressantes variations. Leur taux apparaît en effet (qu'il soit évalué en % des protéines totales ou en valeur absolue) **nettement abaissé**, dans 26 cas sur les 29 étudiés (tableau 8).

Pour ces 26 cas on obtient comme valeur moyenne du taux des alpha-2 globulines :

5,8 % des protéines totales du sérum.

0,36 gr/100 ml (écart-type : 0,15 gr/100 ml - limites de l'intervalle de sécurité de la moyenne : 0,3 - 0,4 gr/100 ml.

TABLEAU VIII

	142			
	140			
	139			
	137			
	134			
	132	153		
	114	121		
	79	82		
	78	124		
76	77	69		
75	70	83		115
71	64	62		62 r
67	37	56	59	27
Inf. à	0,2	0,4	0,6	0,8
z'o	à	à	à	à
	0,4	0,6	0,8	1,0

Taux des alpha-2 globulines, étudié dans 29 observations

(Les taux qui définissent les closes isolées sont exprimés en grammes pour 100 ml. Les numéros indiqués dans les colonnes sont ceux des observations référencées dans ce travail.)

Ce qui, comparé à la valeur **0,6 gr/100 ml**, considérée comme **normale** par la majorité des auteurs, permet de considérer qu'il existe un **abaissement important de la fraction alpha-2** globulinique chez nos malades.

Nous n'avons pas trouvé de corrélation nette entre cet abaissement et celui, noté par ailleurs du taux du **fibrinogène**. On peut se poser la question d'une relation possible entre la diminution de sécrétion des mucoprotéines gastriques et celle d'une fraction de nature essentiellement glycoprotéique.

Quant aux malades chez qui le taux des alpha-2 globulines dépassait la valeur normale, ils présentaient, tous trois, une association morbide : splénomégalie (obs. n° 115), cholécystite aiguë (obs. n° 62), néoplasme gastrique (27).

c) **Les bêta-globulines**, contrairement aux fractions précédentes, ont, dans notre statistique une distribution qui s'écarte du type gaussien et ne paraît pas unimodale. Ceci enlève beaucoup de signification aux valeurs moyennes :

Pour 28 cas : Moyenne : 0,66 gr/100 ml.

Ecart-type : 0,245 gr/100 ml.

Limites de l'intervalle de sécurité de la moyenne : 0,52 à 0,79 gr/100 ml.

On a l'impression d'un **certain abaissement** de cette fraction, par rapport aux taux normaux, généralement admis, de 0,9 gr/100 ml. Mais on note surtout la présence d'un assez grand nombre de cas (la moitié), dans lesquels le taux s'abaisse au-dessous de 0,6 gr/100 ml et même au-dessous de 0,4 gr/100 ml (6 cas).

Il faut logiquement rapprocher ces faits de la diminution de la capacité de fixation en fer du sérum, donnée classiquement admise. Nous n'avons pu étudier statistiquement la corrélation entre les deux données, du fait du petit nombre de mesures simultanées des deux constantes ; graphiquement (13 cas) elle semble cependant s'ébaucher. On peut donc penser que les variations du taux de la sidérophiline interviennent de façon prédominante pour expliquer celles de la fraction bêta.

d) Le **taux des gamma-globulines** présente de même une très forte dispersion des valeurs individuelles :

Pour 28 cas : Moyenne : 1,107 gr/100 ml.

Ecart-type : 0,34 gr/100 ml.

Intervalle de sécurité de la moyenne : 0,93 - à 1,23 gr/100 ml.

Ces résultats ne permettent pas de parler d'une modification significative de la fraction gamma. Mais là encore il semble qu'il faille surtout relever l'existence d'un nombre notable de cas présentant un taux de gamma-globulines franchement abaissé, inférieur à 0,8 gr/100 ml.

EN CONCLUSION, les variations des protéines sériques semblent, dans la maladie de Biermer se faire surtout dans le sens de la diminution. Cette tendance à l'hypoprotéïnémie, quantitativement modeste, se singularise cependant par sa prédominance sur les fractions globuliniques. Il pourrait être intéressant d'étudier par des techniques plus sélectives que la simple électrophorèse sur papier, les anomalies de la fraction alpha-2, la plus nettement touchée ; il n'est pas en effet illogique de supposer une liaison nosologique entre l'atteinte gastrique et le métabolisme des glycoprotéines.

LA CHOLESTÉROLÉMIE

L'existence d'anomalies portant sur le métabolisme lipidique, au cours de l'anémie de Biermer, est de connaissance ancienne.

Les érythrocytes contiennent un excès d'ester du cholestérol et sont au contraire déficients en cholestérol libre et en phospholipides (KIRK - 105, WILLIAMS et col. - 215).

Le cholestérol sérique est par contre abaissé, selon MULLER (137), CANTAROW (30) son abaissement portant surtout sur la portion estérifiée (FROHLICH et col. - 62). NEIL et WAEVER (141), tout en confirmant les résultats précédents, tendent à relier cette diminution à une déficience générale du métabolisme du coenzyme A, ce qui fait évoquer une incidence possible sur les lipides du système nerveux.

L'ÉTUDE DE NOTRE STATISTIQUE ne permet que l'analyse de **39 dosages** de la cholestérolémie sérique totale, effectués **avant traitement**.

Ce chiffre inclut 14 hommes et 25 femmes, âgés de 27 à 76 ans - âge moyen 62 ans. Le taux de la cholestérolémie n'a pas été étudié de façon systématique au cours de l'évolution thérapeutique.

TABLEAU IX

	143					
	134					
	88					
	81					
	80					
	75	128				
	55	132				
	51	129				
	46	124				
	35	63				
	31	52				
	30	48				
	24	41				
85	22	37				
57	17	26				
45	15	25		21	125	
36	8	10	77	5	62	89
0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35
à	à	à	à	à	à	à
0,1	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40

Cholestérolémie totale, étudiée dans 39 observations

(Les taux de cholestérolémie qui définissent les classes isolées sont exprimés en grammes pour 100 ml. Les numéros indiqués dans les colonnes sont ceux des observations référencées dans ce travail).

Les valeurs obtenues sont, comme on pouvait s'y attendre, **très dispersées** (taux extrêmes 0,09 - 0,39 gr/100 ml).

Elles sont distribuées de façon **lognormale** — comme à l'état physiologique. — Le taux moyen correspondant à la moyenne logarithmique, est de **0,157 gr/100 ml**.

Les limites de l'intervalle de sécurité de la moyenne sont : 0,142 gr/100 ml et 0,174 gr/100 ml.

Une évaluation rigoureuse de la signification de ces résultats nécessiterait un lot témoin de sujets normaux ayant, quant à la répartition des sexes et des groupes d'âge, une composition identique.

En son absence, nous avons cru pouvoir comparer nos résultats avec ceux généralement admis, dans nos contrées, comme normaux (THANNAUSER - 198 a, SUNDERMANN - 194 a) : pour la seconde partie de la vie, les chiffres moyens de cholestérolémie dépassent nettement 0,20 gr/100 ml, chez le sujet normal.

On peut donc considérer que, dans notre statistique, existe effectivement un abaissement du taux moyen du cholestérol sérique chez les malades étudiés avant traitement.

Par ailleurs, nous n'avons trouvé aucune corrélation valable entre le taux du cholestérol sérique, et soit le degré d'anémie, soit la vitesse de montée globulaire sous traitement ; nous n'avons pu étudier valablement la corrélation éventuelle avec la résistance osmotique des érythrocytes.

Enfin, la cholestérolémie des malades présentant une complication neurologique (11 cas étudiés) n'apparaît pas significativement différente de celle des autres sujets (comparaison par le test χ^2 : $P = 0,5$). Quant à la tension artérielle elle est en moyenne de 12 (maxima) pour les 39 sujets étudiés.

EN CONCLUSION : nos résultats, en ce qui concerne le taux du cholestérol sérique apparaissent en accord avec ceux classiquement admis. Il existe chez le Biermerien **un abaissement significatif de la cholestérolémie**.

QUATRIÈME PARTIE

ÉTUDE CINÉTIQUE DE LA RÉGÉNÉRATION POST-ANÉMIQUE DU BIERMERIEN

Les caractères dynamiques de la régénération post-anémique biermerienne ont fait l'objet de diverses recherches, souvent initiées par le désir de définir un test d'activité thérapeutique. Ces travaux mettent en lumière les particularités de la montée globale chez le biermerien traité, qui diffèrent très sensiblement de celles observées dans d'autres anémies, et notamment dans celui de l'anémie post-hémorragique, que nous envisagerons brièvement comme préliminaire.

1°) LA RÉGÉNÉRATION GLOBULAIRE POST-HÉMORRAGIQUE.

Chez le sujet normal, la destruction globulaire procède de façon linéaire, et est balancée par une production équivalente. Si l'on néglige les variations nycthémérales et qu'on suppose la volémie constante on peut écrire que :

$$\text{production (dN/dt)} = \text{Destruction (— dN/dt)} = \frac{\text{Nm}}{n}$$

(Nm étant le chiffre normal de globules rouges au mm³ - et « n » la durée de vie globulaire en jours.)

C'est normalement une production (et une destruction) de 40.000 érythrocytes/mm³ par jour qui correspond à l'équilibre hématologique. Ce que reflète le taux normal des réticulocytes, aux incertitudes près qu'implique l'identification de ces éléments.

Le caractère transitoire du stade réticulocytaire confère à la numération des réticulocytes la valeur d'une **constante de vitesse** de production globulaire.

Lors de l'hémorragie, une certaine masse globulaire est soustraite à l'organisme. Après l'arrêt de l'hémorragie, et dès que la volémie s'est restaurée par élévation de la masse plasmatique, on peut considérer que la numération globulaire donne une image suffisamment exacte du stock globulaire de l'organisme.

Soit alors N_0 la valeur du chiffre globulaire. La destruction globulaire se poursuit dès lors à un rythme identique à celui du sujet normal, mais porte sur une masse globulaire inférieure à la normale. Sa valeur serait alors non plus N_m/n , mais N_0/n , alors que la production normale continue avec la valeur N_m/n .

Mais en fait il existe, chez l'anémique un **accroissement de la production érythrocytaire** qui, dans le cas simple de la régénération post-hémorragique peut être considéré comme **proportionnel à l'intensité de l'anémie**, et à un coefficient propre au sujet (PONDER - 158, PEARCE - 155, CAZAL - 32). Ce facteur tendra à s'annuler lorsque le chiffre globulaire se rapprochera de la normale. On pourra écrire alors :

$$\frac{dN}{dt} = \frac{N_m}{n} + \frac{N_m}{n} \left[K \frac{(N_m - N)}{N_m} \right] - \frac{N_0}{n}$$

Production supplémentaire

« K » étant un facteur propre au sujet considéré.

On peut alors écrire, après résolution de l'équation :

$$N = N_m - \frac{(N_m - N_0)}{K} \left[(K + 1) e^{-\frac{Kt}{n}} - 1 \right]$$

Comme le note CAZAL (32), l'expression entre crochets peut devenir négative au delà du temps nécessaire à la restauration totale du chiffre globulaire ; ce qui permet de prévoir les polyglobulies réactionnelles.

2°) LA RÉGÉNÉRATION POST-ANÉMIQUE BIERMERIENNE. DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES

Deux notions ont été établies concernant le caractère dynamique de la montée globulaire chez le biermerien traité.

La première est le **caractère sigmoïde** de la courbe de montée globulaire, très différente de celle de la régénération post-hémorragique (RIDDLE - 163, ISAAC - 95). Elle évoque celle qui définit une croissance microbienne.

Une autre notion importante est que la montée, d'autant plus rapide que le chiffre globulaire initial est plus bas, se fait, pourvu qu'une thérapeutique adéquate soit appliquée, dans un délai de l'ordre de **deux mois** (ISAAC - 95, MURPHY - 138), les courbes de montée globulaire de sujets différents tendant assez rapidement à converger.

Lorsque cependant une thérapeutique sub-optimale en posologie a été appliquée, on peut mettre en évidence l'influence de la dose d'antipernicieux sur la pente de montée globulaire (MURPHY - 138, UNGLEY - 203).

RIDDLE (186) a tenté une analyse plus précise de la courbe de régénération globulaire, en appliquant la formule générale de croissance de ROBERTSON (166) à la période de réponse réticulo-cytaire.

La même formule a été utilisée, dans divers types d'anémie d'ailleurs, par ROBSCHUIT-ROBBINS (167), PONDER (158), SCHIDT (175) ; plus récemment CROIZAT et col. (42) l'ont employé, avec des modalités un peu différentes que nous étudierons plus loin.

L'application de la loi de croissance de ROBERTSON à la montée globulaire a été justement critiquée par CAZAL (32) ; elle concerne en effet des populations dont les individus se reproduisent eux-mêmes, ce qui n'est pas le cas des érythrocytes.

PEARCE et col. (155) ont montré les difficultés d'une analyse exacte de la courbe de montée globulaire biermerienne. La première tient au caractère partiellement exponentiel de la destruction des globules biermeriens, lors des phases initiales de l'évolution. Une autre difficulté, est l'évaluation des facteurs influençant la productivité médullaire. Comme le note CAZAL (32), la régénération supplémentaire médullaire n'est pas, aux stades initiaux de

l'évolution thérapeutique une fonction simple du déficit globulaire, comme dans l'anémie hémorragique ; elle se lie très largement au degré considérable de l'expansion médullaire et ce n'est qu'assez tardivement qu'elle est régie par les lois applicables au cas de l'hémorragie.

3°) RECHERCHES PERSONNELLES.

Nous avons repris, malgré les critiques formulées ci-dessus, la technique d'analyse de la cinétique de montée globulaire utilisée précédemment par CROIZAT et col. (42) ; en effet, malgré les objections théoriques très valables qui peuvent lui être opposées, cette technique s'est montrée seule susceptible, moyennant un changement de variable de permettre une expression linéaire de la montée globulaire se prêtant à des comparaisons statistiques.

Elle consiste à appliquer la loi logistique à l'étude de la montée globulaire. Ceci comporte l'omission de principe d'un certain nombre de facteurs de l'équilibre globulaire. C'est ainsi que l'on ne tient pas compte de la destruction globulaire, qui il est vrai, porte dans les anémies intenses sur un nombre déjà réduit d'éléments. Par sa structure même, la formule appliquée ne permet pas de prévoir l'évolution du chiffre globulaire au delà du taux normal, puisqu'elle donne à ce taux le sens d'une valeur limite ; c'est donc une simple approximation, mais dont l'expérience a montré le large domaine d'application pratique.

Soit : N le chiffre globulaire au temps « t ».

N_0 le chiffre globulaire initial.

N_m le chiffre globulaire normal pour le sujet étudié.

On écrira :

$$\frac{dN}{dt} = a N (N_m - N)$$

d'où l'on tire :

$$L N - L (N_m - N) = N_m (a t + B).$$

On effectue alors un changement de variable, la nouvelle variable étant :

$$z = 100 (\log N - \log N_m - N)$$

que l'on peut écrire aussi :

$z = 100 \log e (L N - L (N_m - N))$
(le coefficient 100 étant introduit pour éviter un trop grand nombre de décimales).

On écrira alors en remplaçant l'expression $L N - L (N_m - N)$ par sa valeur :

$$z = 100 \log e N_m (a t + B)$$

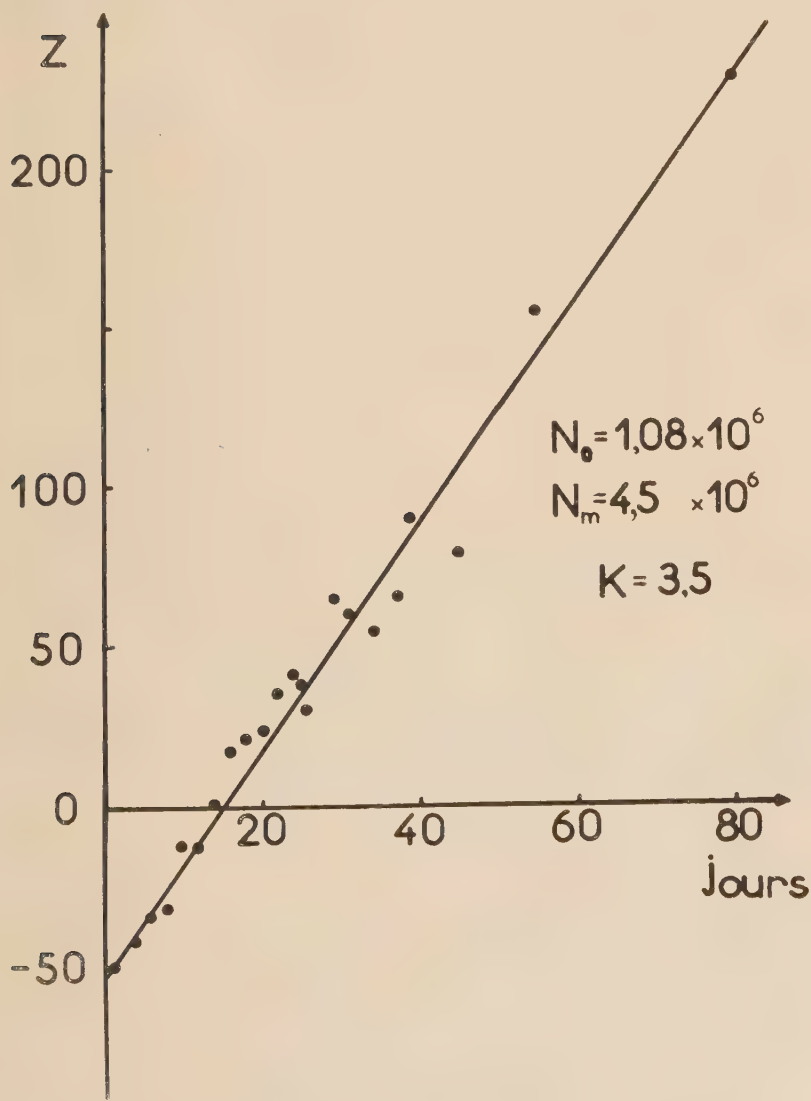


Fig. 5. — Etablissement de la courbe $z = f(t)$

Les données utilisées correspondent à une montée globale « moyenne » de sujets ayant une anémie initiale de l'ordre du million (courbe I de la figure 6).

On a alors une expression linéaire que l'on peut écrire :

$$z = K t + m \text{ (fig. 5)}$$

en définissant un coefficient $K = 100 \log e \text{ Nm a}$, caractérisant la pente de la courbe $z = f(t)$.

Pour éliminer l'influence de « Nm » et pouvoir comparer les coefficients de sujets ayant une valeur différente de cette constante on introduit à côté de K un nouveau coefficient K', calculé pour la valeur « 5 millions/mm³ » de Nm. Soit :

$$K' = 500 \log e a = \frac{K \times 5}{Nm}$$

Des expressions précédentes il est facile de tirer celle donnant la valeur de N au temps t, soit :

$$N = Nm \frac{e^{0,023 K t}}{e^{0,023 K t} + \frac{Nm - No}{No}}$$

Les valeurs numériques que prendra la dérivée de cette fonction — le **temps étant exprimé en jours** — représenteront les **accroissements numériques quotidiens du chiffre globulaire**.

La courbe de montée globulaire représentée par l'expression présente une forme sigmoïde. Le **point d'inflexion** — moment où la dérivée (soit dN/dt) atteint sa valeur maximum — est aisément déterminé en calculant la **dérivée seconde**, laquelle s'annule à ce moment. On aura alors :

$$t = \frac{100 (\log (Nm - No) - \log No)}{K}$$

$$\frac{dN}{dt} = \frac{0,023 K Nm}{4}$$

$$N = \frac{Nm}{2}$$

Nous verrons, dans les pages qui suivent, dans quelle mesure ces expressions peuvent s'ajuster aux données réelles.

II) APPLICATIONS A L'ÉTUDE DE LA RÉGÉNÉRATION POST-ANÉMIQUE BIERMERIENNE ET DE SES FACTEURS

Le caractère sigmoïde de la courbe de montée globulaire chez le Biermerien se vérifie le plus souvent, lorsqu'on dispose, pour un cas donné, d'un nombre suffisant d'examen en cours d'évolution. Les courbes correspondant à des sujets différents tendent à converger, la durée de la montée globulaire ayant une valeur du même ordre quelque soit le chiffre globulaire de départ (ISAAC - 95).

On peut, pour obtenir des courbes-types correspondant à des degrés d'anémie différents, grouper des cas ayant des chiffres globulaires initiaux voisins. Malgré les différences individuelles de l'activité régénératrice, on obtient, en calculant les chiffres globulaires moyens obtenus à divers temps d'évolution, et en les reliant graphiquement des courbes types assez régulières. Elles sont représentées dans la fig. 6.

Courbe I : anémie intense - chiffre globulaire initial : 950.000 à 1.200.000 - 36 cas utilisés pour les calculs.

Courbe II : anémie moyenne - chiffre globulaire initial : 1.800.000 à 2.200.000 - 26 cas utilisés pour les calculs.

Courbe III : anémie modérée: chiffre globulaire initial: 2.700.000 à 3.000.000 - 15 cas utilisés pour les calculs.

On peut établir de même une courbe de montée moyenne de l'hémoglobine. Elle présente, comme dans le cas de la montée globulaire une forme sigmoïde. (Nous avons, sur la base de 27 cas, étudié la montée hémoglobinique des sujets présentant un taux initial d'hémoglobine de l'ordre de 30 % (4,8 gr/100 ml).

Le **simple aspect** de la courbe de montée globulaire — pour un sujet déterminé permet de juger approximativement de la **qualité de la régénération**, par comparaison avec la courbe-type des sujets de degré d'anémie correspondant.

Une appréciation plus précise des facteurs qui peuvent influencer la montée nécessite d'en chiffrer la vitesse ; ce que vise à réaliser le calcul, précédemment exposé d'un coefficient de montée globulaire (coefficient K).

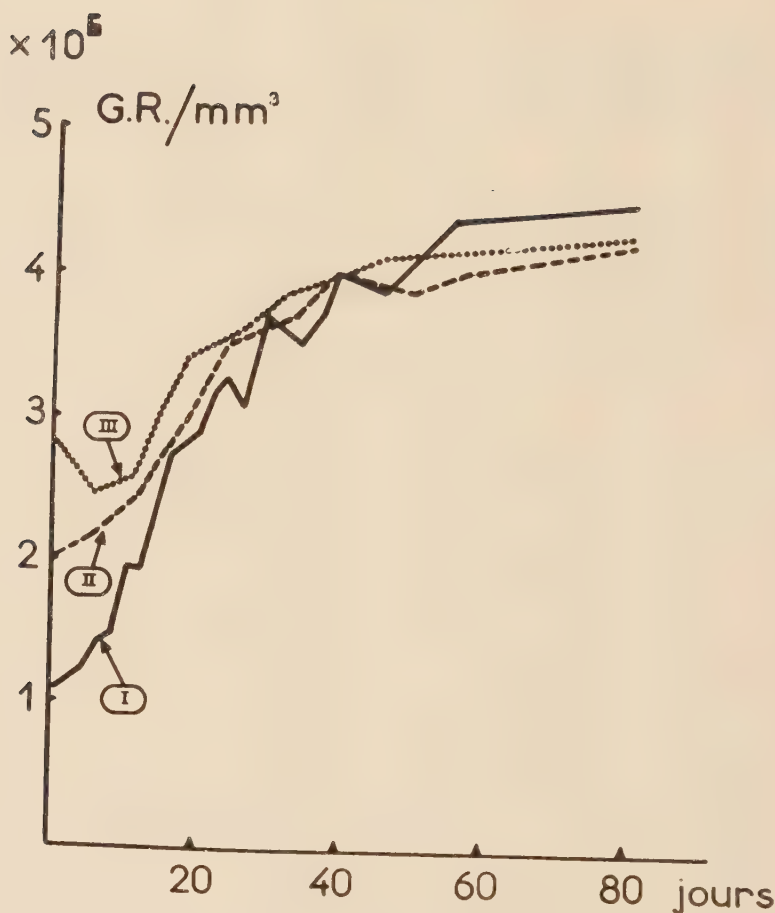


Fig. 6. — Aspects de la courbe de montée globulaire moyenne dans trois groupes de cas ayant des chiffres globulaires initiaux très différents :

- I - No = 1,08 million de G.R./mm³.
- II - No = 2 millions de G.R./mm³.
- III - No = 2,8 millions de G.R./mm³.

Nous étudierons ci-dessous les conditions d'une telle appréciation, sa mise en œuvre, ses résultats et leur signification.

1°) Etude critique de la détermination du coefficient K.

Le coefficient « K » est un coefficient de régression de la variable « z » définie plus haut, en fonction du temps.

L'anamorphose logarithmique qui conduit au calcul de « z » — défini, rappelons-le par $z = 100 (\log N - \log (Nm - N))$ — nécessite la connaissance de la valeur Nm.

Cette valeur de N_m est, il le faut bien reconnaître, déterminée de façon un peu arbitraire ; aussi souvent que possible, nous avons choisi pour « N_m » le chiffre globulaire atteint de façon stable par le malade cliniquement guéri. Dans les cas où, à la période de stabilisation hématologique, les examens étaient en nombre insuffisant, nous avons fixé cette valeur en fonction de l'âge et du sexe ; soit pour l'homme adulte 5,4 millions ; pour la femme adulte : 4,8 millions ; pour le vieillard : 4,6 millions quel que soit le sexe.

Nous disposions de 179 montées globulaires étudiées. Mais 71 d'entre elles ne pouvaient, très manifestement, servir à une étude cinétique : malades transfusés en raison de la gravité de leur état clinique ; sujets n'ayant — comme il est inévitable en pratique privée — eu qu'un nombre restreint d'examen dans la phase initiale, etc...

Il nous restait donc **108 observations utilisables**. Pour chaque cas, nous avons calculé la valeur de K (coefficient de régression) et celle du coefficient de corrélation des deux variables « z » et « t ».

Dans un premier temps nous avons retenu **68 cas** pour lesquels la valeur du coefficient de corrélation est élevée, proche de l'unité ; ce sont ceux pour lesquels le calcul des paramètres est effectué en partant d'un nombre notable de mesures (6 à 8 au moins) ; le seuil de signification 1 % du coefficient de corrélation est souvent dépassé ici, comme on peut en juger, en employant les tables de FISHER et YATES (60).

Mais il existe un assez grand nombre de cas pour lesquels, on ne dispose que de 3 ou 4 numérations globulaires dans les stades initiaux de la régénération de l'anémie ; pour lesquels cependant, il semble que, **graphiquement**, la valeur de K puisse être déterminée (les points sur le diagrammes de $z = f(t)$ sont bien alignés et suffisamment espacés). Or pour un nombre si faible de mesures couplées la signification statistique du coefficient de corrélation n'est atteinte que pour des valeurs très voisines de l'unité, valeurs rarement atteintes.

Nous avons donc cherché à évaluer statistiquement la chance d'une **fausse corrélation graphique**, due à l'alignement fortuit d'un

petit nombre de points. Pour cela nous avons pris 46 cas pour lesquels la valeur du coefficient de corrélation était élevée et le nombre des mesures hématologiques suffisant (8 à 10 numérations).

Pour chaque cas nous avons prélevé au hasard 3 résultats d'examen, en utilisant les tables de hasard de FISHER et YATES (60) : 1^{ière}, m^{ième}, n^{ième} numération : et nous avons tenté de tracer graphiquement une droite de régression passant par ces points.

Trois éventualités peuvent alors se présenter :

— La droite tracée intuitivement en utilisant 3 points sur n disponible est à peu près identique à celle déterminée par le calcul.

— La droite ne peut être tracée.

— La droite tracée est manifestement différente de celle déterminée par le calcul.

Or cette dernière éventualité, qui rendrait toute exploitation graphique des résultats inutiles, si elle se réalisait fréquemment n'a été rencontrée par nous que dans un cas sur les 46 étudiés.

Nous avons donc pensé pouvoir utiliser dans notre analyse les cas dans lesquels existe une **très bonne corrélation graphique**, malgré la valeur insuffisante du coefficient de corrélation. 25 observations supplémentaires peuvent ainsi être ajoutées aux précédentes, ce qui porte notre matériel d'étude à **93 cas**.

2°) Répartition statistique des valeurs du coefficient K' .

La distribution des valeurs du coefficient K' , déduit, comme il a été dit plus haut du coefficient K affecte le type **lognormal**. L'ajustement a été effectué sur la distribution des valeurs de $\log K'$, en utilisant le test χ^2 . La valeur de χ^2 est de 2,3, ce qui pour le nombre de classes utilisées correspond à une probabilité de 0,7.

Les paramètres de cette distribution sont les suivants :

Nombre de cas : 90

Moyenne : 0,430 ($\log K'$)

Ecart-type : 0,2.

La forte dispersion des valeurs individuelles nécessite la mise en œuvre de la méthode d'**analyse de la variance** pour étudier les facteurs de dispersion.

3° Etude des facteurs influençant la valeur du coefficient K' (analyse de la variance).

Nous avons dans cette étude, éliminé, pour plus de sécurité, la plupart des cas ne comportant qu'une évaluation graphique de « K' » ; seuls ont été conservés une dizaine de cas semblant franchement indiscutables. Notre matériel d'études comportera donc ici **78 cas**.

A côté du **sexe**, de l'**âge** (3 classes) nous avons envisagé l'influence de deux catégories de facteurs :

Le chiffre globulaire initial, qui en raison de la forme de sa distribution de fréquence sera exprimé en valeurs logarithmiques, avec un intervalle de classe de 0,150 ; 6 classes sont constituées de part et d'autre de la moyenne.

Le traitement. Nous avons envisagé 7 catégories de traitement : extraits hépatiques : vitamine B 12 à doses faibles, moyennes et fortes — association vitamine B 12 - facteur intrinsèque (2 préparations commerciales) — Leucovorine.

a) Tableau des observations :

1) Age et sexe :

Le nombre de cas étudiés est indiqué entre parenthèses au-dessous de la valeur moyenne de log K'.

	Moins de 65 ans	55 à 65 ans	Plus de 65 ans	Moyennes
Hommes	0,344 (6)	0,310 (18)	0,490 (15)	0,384 (39)
Femmes	0,535 (12)	0,435 (12)	0,500 (15)	0,490 (39)
Moyennes	0,473 (18)	0,360 (30)	0,4925 (30)	0,437 (78)

2) Chiffre globulaire initial (No : en millions/mm³) :

No	Log No	Log K'	Nombre de cas
0,50 à 0,710	1,7 à 1,85	0,676	2
0,71 à 1,	1,85 à 0,0	0,542	11
1, à 1,4	0,0 à 0,15	0,468	27
1,4 à 2,0	0,15 à 0,3	0,373	28
2,0 à 2,8	0,3 à 0,45	0,501	7
Plus de 2,8	Plus de 0,45	1,997	3

3) Divers types de traitement :

Enfin les moyennes correspondant aux divers types de traitement sont les suivantes :

Vitaminothérapie B 12 parentérale :	Log. K'	Nb. de cas
— Doses « massives » (plus de 5 mgr au total) ..	0,328	12
— Doses « moyennes » (2 à 5 mgr au total)	0,434	5
— Doses « faibles » (moins de 2 mgr au total) ..	0,435	25
Traitement par la Leucovorin (1)	0,467	8
Hépatothérapie	0,492	14
Association « per os » vitamine B 12 + facteur intrinsèque :		
Préparation commerciale Bi .. (2)	0,413	6
Préparation commerciale ER .. (2)	0,510	8

b) Calcul des éléments de variance factoriels et estimation statistique de l'action des divers facteurs.

Partant des éléments ci-dessus et des valeurs individuelles de K' (données dans la sixième partie de ce travail), nous avons calculé les **dispersions factorielles** puis, en tenant compte du nombre de degrés de liberté correspondant, les variances estimées correspondant à chaque facteur. Ces variances sont testées par rapport à la variance résiduelle en utilisant le test « F ».

Dispersions	Degrés de liberté	Variance factorielle	« F »
Totale = 3,347295	77		
Liée à No = 0,81719	5	0,1632	6,05
Liée au sexe = 0,21626	1	0,216	8
Liée à l'âge = 0,30242	2	0,151	5,6
Liée au traitement = 0,30674	6	0,051	1,89
Résiduelle	63	0,027	

On constate donc que :

En ce qui concerne le **chiffre globulaire** de départ, la valeur de « F » estimée dépasse très largement celle qui, pour les nombres de degrés de liberté considérés, correspond au seuil 1 % (soit 3,3 environ).

(1) Cf. page 98.

(2) Cf. page 96.

Il en est de même en ce qui concerne l'influence de l'âge et le sexe pour lesquelles les valeurs de « F » correspondant au seuil 1 % et aux nombre de degrés de liberté considérés, sont respectivement de 4,9 environ et de 7 environ.

Par contre la valeur de « F traitement » est inférieure à celle (2,2 environ) qui correspond au seuil 5 %, pour le nombre de degrés de liberté considérés.

Statistiquement, il semble donc qu'on ne puisse pas mettre en évidence une différence significative dans l'action des diverses méthodes thérapeutiques antipernicieuses. Ceci alors que l'âge, le sexe et surtout le degré d'anémie initial ont apparemment une influence sur la cinétique de régénération post-anémique.

Nous avons en outre recherché si pouvait être mise en évidence une action combinée de deux facteurs (interaction). Dans aucun cas, les éléments de variance correspondants à ces interactions ne se sont montrés significatifs.

Notons enfin que l'influence du chiffre globulaire de départ sur la valeur du coefficient K' peut aussi être mise en évidence en calculant le coefficient de corrélation des deux variables qui atteint la valeur 0,397, très supérieur au seuil de signification (0,3 pour le seuil 1 %). **Les coefficients K' élevés correspondent à des cas fortement anémiques au départ** ; corrélation valable statistiquement, mais qui ne peut cependant permettre de poser une relation numérique valable entre le chiffre globulaire de départ et la vitesse de régénération, étant donné les multiples autres facteurs entrant en jeu.

4°) Discussion.

A) Les facteurs de variation de la constante de vitesse de régénération K'.

La constante de vitesse K' semble essentiellement influencée dans ses variations par la valeur du chiffre globulaire de départ. Tout au long de la régénération post-anémique, la vitesse **actuelle** de reglobulisation, quoique régulièrement décroissante à mesure que le chiffre globulaire se rapproche de la normale, reste marquée par cet élan initial.

L'étude des **rechutes** montre bien ces caractères. Lorsque la rechute comporte une anémie d'importance comparable à celle

de la poussée initiale, la valeur de K' y est trouvée sensiblement identique à celle trouvée lors de cette première atteinte. Si le degré d'anémie diffère lors de la seconde poussée, « K' » se modifie dans le sens prévu, inverse de celui de la variation de No .

Ce n'est que dans un cas (obs. n° 30) que nous avons pu constaté une très nette exception à cette règle. Le coefficient K' était lors de la première poussée très bas ($K' = 0,8$), malgré une déglobulisation intense à 1.480.000 G.R./mm³ ; lors de la seconde poussée K' atteignait la valeur 2, pour une anémie modérée à 2.750.000 ; mais il s'agissait d'un cas très particulier, avec résistance — lors de la poussée initiale — à la vitaminothérapie B 12 isolée, et réaction lente à la seule association vitamine B 12 - acide folique.

On peut donc penser que la constante de vitesse K' représente une **caractéristique individuelle** assez fixe, que seul semble, dans une certaine mesure influencer le vieillissement, ce qui n'est pas pour surprendre. On ne peut guère que constater sa dépendance statistique vis-à-vis du sexe ; les valeurs moyennes masculines sont plus basses que les moyennes féminines, mais cette différence tend à s'atténuer avec l'âge.

Le **peu d'influence des modalités de la thérapeutique** surprend a priori. Mais en fait elle semble devoir s'expliquer par le fait que dans aucun cas une posologie liminaire des antipernicieux n'a été employée ; les résultats d'UNGLEY (203) évoqués plus haut ont trait à l'utilisation de doses très faibles de vitamine B 12 et l'importance quantitative de l'apport vitaminique peut, dans ce cas, être un facteur limitant de la régénération hématologique. Chez nos malades au contraire, il semble que l'apport vitaminique ait toujours été suffisant pour que la stimulation érythropoïétique entraînée par l'anémie puisse jouer pleinement, avec ses modalités propres à chaque individu (1).

Dans les **conditions thérapeutiques actuelles** la vitesse de régénération globulaire ne dépend guère de la méthode employée. Une vitesse de régénération très basse évoque avant tout l'association morbide (cancer, séquelles d'intervention digestive, etc...); nous avons noté ce fait chez plusieurs malades dont la constante K' était anormalement basse (inférieure à la moyenne de plus de deux écarts-types).

(1) C'est ainsi que chez 10 malades traités par voie orale et non étudiés dans les analyses statistiques précédentes on trouve, avec un chiffre globulaire initial moyen de 1.700.00 une valeur de $\log K'$ moyenne à 0,400, superposable à celle de cas identiques traités par voie parentérale.

EN RÉSUMÉ la vitesse de régénération globulaire, constamment réglée par l'importance actuelle de l'anémie, reste au cours de toute l'évolution, soumise à des facteurs constants ; importance de la déglobulisation initiale d'une part ; et de l'autre, caractère individuel qui dans une certaine mesure apparaît lié à l'âge et au sexe.

B) La signification de la constante de vitesse « K ».

Nous avons dit plus haut les raisons qui nous avaient conduit à utiliser, pour l'étude de la montée globulaire chez le biermerien, une expression qui ne tient pas un compte exact des facteurs de l'équilibre hématologique. Sa justification est d'ordre pratique ; permettre de chiffrer la vitesse de montée globulaire pour soumettre les valeurs obtenues à l'analyse statistique.

a) Un premier point doit être envisagé : celui des relations entre la **courbe réticulocytaire** et la **courbe de régénération globulaire**.

Dans les **anémies post-hémorragiques** la numération des réticulocytes fournit une bonne évaluation de l'érythrocinétique. La durée de vie des réticulocytes y semble en effet normale (NIZET - 143, BALDINI et PANACCIULI - 6) ; le taux de la réticulocytose supplémentaire évolue de façon parallèle à la vitesse de régénération, et présente donc une décroissance de type exponentiel (lorsque, bien entendu, ne surviennent pas de complications hématologiques, telles que la sidéropénie).

Chez le **biermerien** par contre, on s'accorde à considérer que le taux des réticulocytes n'est pas représentatif de la cinétique de régénération sanguine.

Avant traitement (DONOHUE et col. - 19, GIBLETT et COLEMAN - 7) il semble que les érythrocytes séjournent anormalement longtemps dans la moelle, perdant leur réticulum avant de pénétrer dans le courant sanguin ; la numération des réticulocytes donne donc une appréciation faussée par défaut de la production érythrocytaire.

Nous avons dans quelques cas comparé la courbe réticulocytaire et la courbe de régénération érythrocytaire théorique que l'on peut tracer en calculant les valeurs de la dérivée de la courbe de montée globulaire.

La courbe réticulocytaire atteint son acmé avant le moment où la vitesse de régénération globulaire a sa valeur la plus haute. Il

semble plus vraisemblable d'expliquer ce fait par le retard de la maturation réticulocytaire signalé plus haut que par la seule disparition de l'élément hémolytique au bout de quelques jours d'évolution ; si la durée de vie du réticulocyte était normale, la production érythrocytaire au moment de la crise serait gigantesque et devrait être balancée par une hémolyse excessive qui n'est pas constatée.

Mais il est intéressant de noter que progressivement le taux des réticulocytes au mm^3 s'abaisse à une valeur sensiblement double de celle de l'accroissement globulaire quotidien. Ce qui cadrerait bien avec un retour à une vie réticulocytaire de l'ordre de deux jours, telle que l'on montré les recherches effectuées chez le sujet sain par des techniques directes (NIZET, BALDINI).

b) La validité des expressions de la montée globulaire aux stades initiaux de la régénération post-anémique.

Toute régénération post-anémique comporte un accroissement de la production globulaire, déclenché par les mécanismes régulateurs physiologiques (érythropoïétine). En l'absence de troubles métaboliques, cette action peut immédiatement s'exercer sur la moelle ; tel est le cas dans la régénération post-hémorragique. Mais cette action médullaire n'a un reflet sur le sang périphérique qu'après un certain délai, nécessaire à l'évolution des érythroblastes jusqu'au stade de la libération dans le courant sanguin. La régénération globulaire ne s'établit pas immédiatement au niveau maximum que ferait prévoir l'équation établie pour le cas simple de l'hémorragie. La brusque montée réticulocytaire, au bout de 48 heures environ, correspond, en fait, à cet instant de la courbe de montée théorique. Il semble donc justifié de prendre pour temps 0 pour les calculs, non le début clinique (arrêt de l'hémorragie), mais le début de la crise réticulocytaire.

Chez le biermerien, la situation est plus complexe ; **avant traitement**, le sujet se déglobulise, car sa production érythrocytaire, quantitativement subnormale malgré l'extension médullaire, ne peut compenser l'érythrolyse qu'entraîne la fragilité des éléments formés. La stimulation médullaire par l'érythropoïétine est déjà ici à son plein développement, à l'inverse du cas précédent ; mais elle ne pourra exercer ses effets qu'après correction des troubles métaboliques.

Le traitement corrige les troubles métaboliques, normalise qualitativement l'érythropoïèse ; l'expansion de la moelle, son hyperactivité conditionnent une production cellulaire quantitativement très importante, l'hémolyse venant, pendant un certain temps, par la destruction des vieux globules, contrarier la montée globulaire.

Une expression rigoureuse de la montée globulaire doit donc tenir compte (PEARCE - 155) de cette destruction exponentielle des « vieux globules ». On peut ainsi arriver en prenant pour temps 0 le début de la crise réticulocytaire et en faisant entrer en ligne de compte le facteur hémolytique précité à retrouver, par le calcul une courbe d'évolution globulaire qui présente à son début une chute du chiffre des globules rouges, fait de constatation classique ; on peut aussi prévoir, chez ce sujet dont les vieux globules ont en majorité disparu, la non moins classique polyglobulie réactionnelle. Mais de telles expressions sont complexes et se prêtent mal à un ajustement aux données d'examen ; elles sont grevées des incertitudes relatives à la crise réticulocytaire ; elles nécessitent enfin une appréciation quantitative de l'importance de l'hémolyse.

Pour ces diverses raisons, nous avons cru devoir conserver l'expression empirique de la montée globulaire donnée plus haut. En sachant toutefois qu'établie sur l'ensemble de la montée globulaire elle ne fournit pas d'expression valable pour les stades les plus précoces. Dans les cas où existe une baisse initiale du chiffre globulaire, nous avons pris comme jour « 0 » de l'évolution celui du chiffre globulaire le plus bas, éliminant ainsi arbitrairement les premiers chiffres. Il faut d'ailleurs noter que cette chute globulaire du début de l'évolution est moins fréquente qu'on pourrait le penser (23 fois dans notre statistique) et que sa durée est faible (rarement plus de 5 jours) ; elle existe surtout si l'anémie initiale est modérée, et semble masquée par la brutalité de la régénération en cas de très forte déglobulisation.

EN RÉSUMÉ, sans minimiser la valeur universellement admise de l'étude de la réticulocytose chez le biermerien traité, nous pensons qu'il n'est pas inutile d'évaluer quantitativement la régénération globulaire, même si l'expression utilisée s'entache d'un certain empirisme.

CINQUIÈME PARTIE

ÉTUDE STATISTIQUE DE CERTAINS ASPECTS DE L'ÉVOLUTION

CHAPITRE PREMIER

LES RECHUTES DE L'ANÉMIE DE BIERMER

Nous avons envisagé par ailleurs certaines complications — cancérisation gastrique notamment — qui peuvent brutalement interrompre le cours de l'évolution habituelle. Nous n'aurons en vue ici que le seul problème des rechutes auquel se lie celui de la résistance acquise au traitement oral, particulièrement étudié au cours des dernières années.

1) RECHUTES ET RÉMISSIONS SPONTANÉES DE L'ANÉMIE DE BIERMER.

Ce sont là deux aspects intimement liés de l'évolution. Le biermerien, non traité ou insuffisamment traité, peut, pendant un temps parfois très long, ne pas voir récidiver son syndrome pernicieux, ce qui amène à préciser la date et les conditions de la rechute.

A) DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES.

a) **Avant l'hépatothérapie**, l'évolution, toujours fatale, de l'anémie de Biermer se faisait généralement en 1 à 3 ans, coupée de rémissions ; mais, à cette époque même, certains malades pouvaient survivre 15 à 20 ans (STOCKTON - 190). CABOT, en 1908, notait dans 86 % des cas d'une importante statistique, l'existence d'une rémission spontanée, et dans 15 % une seconde rémission.

Il ne faut pas cependant oublier que la réalité, ou tout au moins la fréquence de ces rémissions spontanées doit être évaluée de façon critique, car les critères de diagnostic de l'anémie de Biermer sont — dans les travaux remontant à plus de 30 ans — souvent très imprécis.

BLOOMFIELD (17) a, en 1944, étudié de façon détaillée ces rémissions évolutives de l'ère pré-hépatothérapique ; elles semblent réellement spontanées dans un assez grand nombre de cas ; mais elles sont souvent imparfaites et l'aggravation des signes neurologiques peut ici survenir malgré l'amélioration hématologique ; ceci sans parler des rémissions véritablement thérapeutiques que pouvaient occasionnellement entraîner des transfusions, voir la splénectomie ou l'ingestion empirique de foie de veau.

b) **Dans la période actuelle**, d'assez nombreuses recherches ont été consacrées à l'incidence des rechutes dans l'anémie de Biermer.

STRAUSS et POHLE (193), en 1940, réalisent une véritable expérience thérapeutique en sélectionnant un groupe de 15 biermeriens (indemnes d'atteinte neurologique) correctement équilibrés au point de vue hématologique (plus de 4.500.000 G.R./mm³ depuis 3 ans) ; ils arrêtent chez ces malades toute thérapeutique.

Ils observent 12 rechutes précoces, après 10 mois environ, sans que l'emploi préalable d'une dose de charge d'extrait hépatique ait semblé apporter une quelconque protection. Chez 3 malades par contre, la rechute est plus tardive (19, 26 et 27 mois).

STEVEN, SCHWARTZ et LEGERE (189), en 1944, étudient un lot de 54 malades appartenant à des classes pauvres de la population, négligeant fréquemment leur traitement ; ils ont chez ces malades, observé 88 rechutes, liées toutes à l'arrêt ou à l'insuffisance du traitement. Là encore le temps de latence entre l'arrêt thérapeutique et la rechute est intéressant à noter :

- 33 % dans les 6 mois suivant l'arrêt de traitement ;
- 36 % du 7^e ou 12^e mois suivant l'arrêt de traitement ;
- 24 % dans la 2^e année suivant l'arrêt de traitement ;
- 6 % dans la 3^e année suivant l'arrêt de traitement ;
- 1 % plus tardivement.

Les rechutes multiples (jusqu'à 12 fois) ont été très fréquentes dans cette statistique. L'âge, le sexe, la race semblent sans influence sur l'existence et la fréquence des rechutes.

JONES et col. (100), en 1949, font état de 12 cas ne présentant pas de rechutes après 29 mois d'arrêt de traitement ; cas qu'ils considèrent expliqués par un rétablissement partiel de la sécrétion gastrique.

WALKER et HUNTER (209), en 1952, étudient, chez 15 malades la durée de la rémission apportée par une seule injection massive de vitamine B₁₂ (1 mgr) ; sa durée varie de 128 à 358 jours ; la transformation mégaloblastique de la moelle précède de 40 à 50 jours la rechute anémique.

BESANÇON (12), en 1955, étudie 10 malades cliniquement « guéris » malgré l'interruption de tout traitement depuis plusieurs années (6 ans dans un cas) ; mais il relève dans le même travail la possibilité de rémissions très prolongées séparant deux rechutes (3, 4, 5 et 9 ans).

Deux notions semblent donc se dégager : celle de la durée très variable et parfois fort longue de la rémission chez le sujet peu ou pas traité ; celle aussi de la protection assez illusoire apportée par l'emploi de doses massives à intervalles très éloignés.

B). ANALYSE DE NOTRE STATISTIQUE.

Nous envisagerons, d'une part le nombre des rechutes, d'autre part leur espacement ; puis nous étudierons le devenir des malades non traités.

a) Le nombre des rechutes.

129 malades ont été examinés à l'occasion d'une première poussée anémique ; 7 d'entre eux n'ont pas été suivis au delà de 6 mois d'évolution ; 47 n'ont pas été revus depuis la première hospitalisation (dans 4 cas le décès est connu).

Il reste donc **75 malades** pour lesquels l'évolution ultérieure est connue.

L'existence d'une première rechute est notée chez **31** des 75 malades précédents (soit 41 % des cas).

En outre **14 malades** ont été examinés à l'occasion d'une première rechute (la poussée anémique initiale étant connue).

De ces **45 malades** ayant présenté une première rechute, 3 sont morts, 10 ont été perdus de vue.

Il reste donc **32 malades** pour lesquels l'évolution ultérieure peut être précisée.

L'existence d'une seconde rechute est notée chez **14** des 32 malades précédents (soit 43 %).

De plus **2 malades** ont été vus pour la première fois lors de leur seconde rechute anémique.

De ce lot de **16 malades**, 3 sont morts, 2 ont été perdus de vue. Il reste donc 11 malades dont le sort ultérieur est connu.

Une troisième rechute est notée chez un seul des 11 malades précités ; il y faut ajouter un cas vu lors de la 3^e rechute. Aucun de ces malades n'a présenté de rechute ultérieure, mais par contre **2 sujets** ont été examinés pour la première fois par nous lors de la quatrième rechute de leur anémie.

b) L'espacement des rechutes.

Nous n'avons pas l'expérience d'un arrêt délibéré du traitement ; il n'y a pas, d'autre part chez nos malades, comme dans certaines statistiques, de trou thérapeutique dès la fin de l'hospitalisation du fait des conditions sociales. Ce qui est fréquent par contre, c'est un certain relâchement de la thérapeutique après quelques mois ou quelques années ; mais il reste difficile le plus souvent de préciser la durée séparant la cessation thérapeutique — quand elle existe — de la rechute. Nous envisagerons plus loin le problème de la résistance au facteur intrinsèque.

Il ne semble pas y avoir de différence nette entre la durée moyenne séparant poussée initiale et première rechute et celle qui sépare les rechutes ultérieures.

Comme on pouvait s'y attendre, la durée moyenne de la rémission est très variable ; et, du fait probablement des conditions multiples qui les commandent, ces durées se répartissent selon le mode **lognormal** ; calculée sur la distribution de 70 valeurs individuelles, la durée moyenne de la rémission séparant deux rechutes, est de **2 ans 1/2**.

c) Les conséquences des arrêts certains de toute thérapeutique antipernicieuse.

17 malades peuvent être considérés comme ayant cessé tout traitement :

13 d'entre eux ont présenté une rechute anémique et mégalo-blastique dans un délai de :

— 6 mois ou moins de 6 mois après l'arrêt thérapeutique : **6 cas.**

— 6 mois à 2 ans après l'arrêt thérapeutique : **3 cas.**

— 4 ans après l'arrêt thérapeutique : **4 cas.**

2 malades n'ont présenté **aucun signe de rechute** 3 et 10 ans après l'arrêt thérapeutique (cette dernière malade avait auparavant fait deux rechutes successives).

2 malades enfin, 1 et 4 ans après l'arrêt thérapeutique, tout en ne présentant pas de rechute hématologique, ont ébauché une rechute neurologique qui motive un examen médical et la reprise du traitement.

EN CONCLUSION, nos résultats semblent donc en accord avec les données relevées dans la littérature. Nous avons observé de longues rémissions, voire des guérisons apparentes malgré la négligence thérapeutique. Si l'indiscipline reste fréquente, il faut cependant reconnaître que, du fait probablement de la bonne tolérance, du caractère peu astreignant des médications actuelles, la rechute tend à devenir moins fréquente qu'il n'était classique et que dans un grand nombre de cas, elle peut être jugulée à son extrême début, avant que se soit instaurée une déglobulisation grave.

CHAPITRE II

LE PROBLÈME DE LA RÉSISTANCE ACQUISE AU TRAITEMENT PAR L'ASSOCIATION FACTEUR INTRINSÈQUE - VITAMINE B 12

Le traitement oral de la maladie de Biermer a pris, au cours des dernières années une extension très grande ; mais bientôt des notes discordantes allaient tempérer l'enthousiasme initial soulevé par cette méthode thérapeutique. Ce sont, sur le plan clinique, la description de résistances acquises au facteur intrinsèque, sur le plan biologique, celle de blocages d'absorption peut être liés à un facteur immunologique.

1°) DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES.

CLINIQUEMENT, les faits rapportés par les divers auteurs sont très comparables. Un pourcentage notable des sujets traités présente, après un laps de temps variable, une moindre sensibilité au médicament qui se traduit par une rechute hématologique plus ou moins complète, et parfois par une rechute neurologique pure (BLACKBURN, 1955 (15), NORREGAARD, 1955 (146), BAS-TRUP-MADSEN, 1957 (7), SCHWARTZ, 1957 (179), BERLIN, 1957 (8-9), SURRLAND, 1959 (194) ; ces résistances sembleraient moins fréquentes chez les sujets traités par des préparations peu purifiées de muqueuse pylorique de porc, comme l'avait déjà noté MEULENGRACHT en 1941 (124) ; ce que confirment les recherches plus récentes de KILLANDER (103-104) qui compare ces résultats et ceux obtenus par le facteur intrinsèque purifié.

La date d'apparition de la résistance est très variable : PITNEY et col. (191), BERLIN (9), citent des résistances primitives ou très précoces ; mais le plus souvent celles-ci apparaissent vers la fin de la première année de traitement per-os ou plus tardivement (jusqu'à 4 ans).

La fréquence de ces échecs thérapeutiques semble importante pour les auteurs précités ; de l'ordre de 1/3 des cas pour BERLIN et col. (89), comme pour SUHRLAND (194) ; plus fréquente encore pour KILLANDER (103-104), qui, il est vrai, utilise le test de SCHILLING comme critère de l'apparition d'une résistance.

L'augmentation de la posologie, tentée par tous les auteurs, ne semble pas améliorer les résultats, alors que la reprise ou l'initiation du traitement parentéral est couronnée de succès.

SUR LE PLAN BIOLOGIQUE, la résistance thérapeutique semble liée à un **blocage de l'absorption** de la vitamine B 12, que met en évidence le test de SCHILLING, utilisé par la plupart des auteurs précités. Pour beaucoup, ce blocage serait dû au développement d'anticorps réagissant avec le facteur intrinsèque extrait de la muqueuse pylorique du porc, employé dans les préparations commerciales (SCHWARTZ (180), TAYLOR (196-198), ELLENBOGEN (51), HERBERT (91), LOWENSTEIN (118), JEFRIES (98). Cette pathogénie n'a cependant rien d'absolument certain, car un état réfractaire à la médication orale peut exister chez des sujets traités par la seule voie parentérale, et la présence d'anticorps sériques pour le facteur intrinsèque n'a pas pour corollaire obligé une résistance thérapeutique.

2°) ÉTUDE DE NOTRE STATISTIQUE.

35 de nos malades ont été traités par l'association vitamine B 12 - facteur intrinsèque, à titre de traitement d'entretien, et pendant une durée supérieure à 1 an, atteignant dans quelques cas 6 ans.

La posologie a été extrêmement variable ; les deux préparations commerciales utilisées ont des compositions quantitatives très différentes (cf. page 96), ce qui entraîne inévitablement d'importantes variations dans les doses quotidiennes de vitamine B 12 administrées. De plus, il faut bien le dire, la posologie a souvent été fixée assez arbitrairement, sans règle précise.

Et ceci empêche une étude systématique de l'influence des doses de produit administré. Ce qu'on peut dire cependant, c'est qu'en aucun cas, la posologie (évaluée en vitamine B 12) n'est descendue au-dessous de 4 microgrammes/jour, et qu'elle n'a en aucun cas dépassé 100 microgrammes par jour ; cette dernière dose n'étant d'ailleurs atteinte que rarement, et la posologie moyenne se situant entre 9 et 50 gammas/jour.

On peut schématiser l'évolution des divers cas de la façon suivante :

1) Des 35 malades étudiés, 25 ont pu être suivis pendant 2 ans et plus, avec un état hématologique satisfaisant ; 20 l'ont été pendant 3 ans et plus, 17 pendant 4 ans et plus, 6 pendant 5 ans et plus ; deux l'ont été au delà de 6 ans.

2) De **ces malades, 12 n'ont présenté**, au cours de la période de surveillance hématologique (qui pour 9 d'entre eux dépasse 3 ans, **aucune anomalie hématologique** ; les résultats hématologiques semblent ici comparables à ceux obtenus par la médication parentérale classique.

Les chiffres moyens obtenus illustrent cette assertion :

Globules rouges : 4.700.000/mm³.

Valeur globulaire : 1,034.

Volume corpusculaire moyen : 99 microns cubes.

C.C.H.M. : 33,8 %.

Fer sérique : 159 microgrammes/100 ml.

Vitamine B 12 : 230 milligrammas/litre.

3) Des 23 cas restant, il faut exclure 3 malades :

Un décès par congestion pulmonaire, après 15 mois de traitement oral, avec résultats satisfaisants (n° 13).

Deux rechutes mégaloblastiques liées apparemment à un **arrêt total de traitement**, ceci après 18 mois et 6 ans de stabilisation satisfaisante par la médication orale.

4) Chez deux malades, un fléchissement hématologique transitoire et modéré (1/2 million de G.R./mm³) est survenu à l'occasion d'une affection intercurrente ; cholécystite dans un cas, cirrhose dans un autre ; ceci après deux ans de résultats satisfaisants.

5) Il reste **18 malades** chez qui peut être discuté l'existence d'une baisse d'activité du traitement « per os ».

Il n'apparaît pas que les doses utilisées aient, chez ces sujets été différentes de celles employées dans les cas précédents. Par contre, on peut affirmer que chez 7 d'entre eux, le traitement prescrit n'était **en fait suivi que de façon irrégulière** ; et chez ces malades, la reprise d'une cure régulière, à une dose, il est vrai le plus souvent augmentée par rapport au passé, a amené la normalisation hématologique. Il en a été de même chez 7 des malades dont la discipline thérapeutique était plus stricte ; le renforcement du traitement (en règle dose quotidienne doublée) a été suivi de succès ; un malade a été perdu de vue.

Par contre **4 malades** présentent des particularités évolutives intéressantes ; l'un (obs. n° 60) n'est amélioré hématologiquement que par l'association d'acide folique ; deux (obs. 142 et 38) ne réagissent qu'à la vitamine B 12 par voie parentérale ; une malade enfin (obs. 66) ne réagit que médiocrement à cette dernière médication elle-même.

Toutes ces défaillances hématologiques ont, il faut le noter, été d'importance modérée (8 à 900.000 G.R./mm³), sans association de complications neurologiques ; elles se sont révélées (pour les 11 sujets à discipline thérapeutique stricte), soit relativement précoces (avant 18 mois) dans 4 cas, soit nettement plus tard (au delà de 3 ans), dans 7 cas.

Ce n'est donc en définitive que chez 3 malades (qui d'ailleurs présentaient une vitaminémie plus basse que celle de l'ensemble des malades : 100, 140 et 80 milligammas par litre) que l'on peut parler d'une résistance secondaire caractérisée au traitement par le facteur intrinsèque.

3°) DISCUSSION.

L'étude de notre statistique tendrait à nous faire adopter une vue moins pessimiste que celle de certains auteurs quant à la valeur de la thérapeutique par l'association facteur intrinsèque - vitamine B 12. Nous n'avons en effet observé **aucun accident vraiment important** qui puisse être imputé à cette méthode. Les deux rechutes mégalo-blastiques observées sont liées à un arrêt total de traitement. Aucun accident neurologique n'a été relevé.

Une résistance au facteur intrinsèque semble bien — dans la mesure où on peut l'apprécier sans utiliser le test isotopique — survenir dans un pourcentage notable de nos cas ; mais elle n'est réellement caractérisée au point d'obliger à un changement de thérapeutique, que chez trois d'entre eux. Dans les autres cas elle reste partielle, cédant aisément à l'accroissement des doses.

La dose de produit administré « per os » ne semble pas avoir eu d'influence sur l'incidence de ces défaillances hématologiques. Nous avons dit par ailleurs que la vitaminémie tendait à s'abaisser progressivement avec le temps, malgré la continuité du traitement oral. Il ne semble pas que cette baisse soit moins marquée chez les sujets dont l'état hématologique reste constamment bon que chez ceux qui présentent de petites défaillances globulaires (une comparaison statistique valable n'a pas ici été possible, du fait des trop grandes variations individuelles). C'est dire que la médication orale nécessite une surveillance très stricte. Son défaut majeur réside dans sa faible marge de sécurité.

Un point reste à discuter. On pourrait en effet supposer que, chez nos malades, le caractère partiel et bénin des résistances secondaires au « facteur intrinsèque » est dû à l'emploi de doses médicamenteuses telles que, par le seul apport vitaminique buccal, il soit possible de forcer la barrière digestive ; nous aurions dans ce cas non pas une expérience de traitement par l'association vitamine B 12 - facteur intrinsèque, mais de traitement oral par la vitamine B 12.

La vitamine B 12 par voie orale a été expérimentée par divers auteurs : CHALMERS et col. (33), HEMSTED et MILLS (90), Mc INTYRE et col. (119), THOMPSON et col. (199) ; tous s'accordent à considérer que des doses de 100 à 150 microgrammes par jour sont nécessaires pour maintenir pendant plusieurs années un état hématologique correct ; et que ces doses n'empêchent pas, chez les sujets antérieurement traités par voie parentérale la chute progressive de la vitaminémie vers la zone d'insécurité ; des doses 10 fois supérieures sont nécessaires pour ramener la vitaminémie à la normale.

Or, chez nos malades l'apport vitaminique réalisé par les préparations employées reste inférieur à celui considéré comme minimum nécessaire par les auteurs précités. C'est ainsi que chez 12

malades n'ayant présenté aucune défaillance hématologique, 8 reçoivent moins de 10 microgrammes de vitamine B 12 par jour ; et même chez les sujets qui par suite d'une baisse globulaire, ont vu leur traitement renforcé, les doses restent, en moyenne, très inférieures à celles nécessaires à une action autonome de la vitamine B 12.

Nous pensons donc faire état d'une expérience réelle de traitement par le facteur intrinsèque associé à la vitamine B 12. Notre appréciation de sa valeur thérapeutique diffère de celle de certains auteurs. S'agit-il d'une simple divergence dans l'évaluation du phénomène biologique certain qu'est la diminution progressive de l'action du facteur intrinsèque d'origine animale? Existe-t-il au contraire une différence réelle de fréquence du phénomène selon la race, les modalités de traitement? Nous ne saurions l'affirmer.

SIXIÈME PARTIE

RÉPERTOIRE DES OBSERVATIONS

Nos observations ont été résumées de la façon suivante :

N° de l'observation - **Sexe** (H., F.) - **Age** au moment de la **première poussée** anémique - Rechutes éventuelles (âge au moment des rechutes).

Hématologie : Données correspondant à la **poussée initiale**, et éventuellement aux rechutes (**rechutes**).

Le chiffre des globules rouges (G.R.) est donné en millions/mm³.

Le V.C.M. est exprimé en microns cubes.

La C.C.H.M. est exprimé en %.

Le taux du fer sérique est donné en microgrammes/100 ml.

Le taux de vitamine B 12 est donné en millimicrogrammes/litre.

Le taux de méthionine est donné en milligrammes/litre.

Données cliniques : l'importance de l'hépatomégalie ou de la splénomégalie est appréciée par : + : léger débord - ++ hypertrophie moyenne - +++ hypertrophie importante.

Traitement : les traitements utilisés sont indiqués en abrégé, sans précision de posologie : Ext. hép. : Traitement par extraits de foie - B 12 I.M. - : vitaminothérapie B 12 parentérale - F.I. - Traitement oral par l'association facteur intrinsèque - vitamine B 12.

Les valeurs du **coefficient K'** de montée globulaire sont suivies des indications : (r) : détermination par le calcul du coefficient de régression - coefficient de corrélation de valeur élevée.

(g) : détermination graphique.

(rechute) : si le coefficient considéré correspond à la n^{ième} rechute.

OBSERVATION 1

H. - 53 ans - Une rechute (58 ans).

Hématologie : G.R. : 0,99 - V.G. : 1,4.

G.R. : 1,82 - V.G. : 1,3 (rechute).

Clinique : Rate + + + - Subictère (Hi = 5 - Ht = 3) - Foie + + + -
Réflexes vifs.

Traitement d'attaque : ext. hép. - (id. pour rechute).

K' = 3,47 (g) - Rechute : K' = 2,69 (r).

OBSERVATION 2

H. 67 ans.

Hématologie : G.R. : 0,99 - V.G. : 1,5.

Clinique : Foie + + + (éthylisme).

Traitement d'attaque : ext. hép.

K' = 7,4 (r).

OBSERVATION 3

F. 62 ans - Deux rechutes (64 et 66 ans).

Hématologie : G.R. : 0,93 - V.G. : 0,8.

G.R. : 1,39 - V.G. : 1,4 (1^{re} rechute).

Clinique : Foie + + + (éthylisme) - diarrhée (rechutes) - déroboement des
m. inf. - réflexes vifs (rechutes).

Traitement d'attaque : ext. hép. (id. pour rechutes).

K' = 2,83 (r) - (pour première rechute).

OBSERVATION 4

H. 67 ans - Une rechute (67 ans).

Hématologie : G.R. : 1,39 - V.G. : 1,9 (rechute).

Clinique : Douleurs m. inf. - troubles de la marche - réflexes vifs.

Traitement d'attaque : ext. hép.

K' = 3,37 (r) - (Rechute).

OBSERVATION 5

F. 51 ans - Deux rechutes (57 ans pour deuxième rechute).

Hématologie : G.R. : 2,3 - V.G. : 0,93 - Vit. B 12 : 70 - méthionine : 4,1 -
(deuxième rechute).

Clinique : angor anémique.

Traitement : ext. hép. (1^{re} poussée et rechute n° 1) - B 12 I.M. pour deuxième
rechute - Tr. entretien : B 12 I.M. + acide folique.

K' = 2,44 (r) - (deuxième rechute).

OBSERVATION 6

F. 41 ans - Une rechute (49 ans).

Hématologie : G.R. : 1,16 - V.G. : 1,95 - (rechute).

Clinique : Diarrhée (rechute).

Traitement d'attaque : ext. hép. (1^{re} poussée et rechute) - Traitement d'entre-
tien B 12 I.M.

K' = 2,32 (r) - (rechute).

OBSERVATION 7

H. 58 ans.

Hématologie : G.R. : 1,42 - V.G. : 1,5.

Clinique : gastrite atrophique - gastrectomie deux ans avant poussée anémique - douleurs dans les mollets.

Traitement d'attaque : ext. hép.

K' = 1,78 (g).

OBSERVATION 8

F. 73 ans - Une rechute (75 ans).

Hématologie : G.R. : 0,86 - V.G. : 2.

G.R. : 1,42 - V.G. : 1,6 (rechute).

Clinique : diarrhée + + - angor.

Traitement d'attaque : ext. hép.

OBSERVATION 9

F. 71 ans.

Hématologie : G.R. : 0,74 - V.G. : 2,3.

Clinique : purpura.

Traitement d'attaque : ext. hép.

K' = 2,98 (g).

OBSERVATION 10

F. 64 ans.

Hématologie : G.R. : 0,93 - V.G. : 1,22.

Clinique : Foie + +.

Traitement d'attaque : ext. hép.

K' = 3,37 (r).

OBSERVATION 11

H. 72 ans.

Hématologie : G.R. : 0,96 - V.G. : 1,27.

Clinique : R.A.S.

Traitement d'attaque : ext. hép.

K' = 3,74 (g).

OBSERVATION 12

F. 46 ans.

Hématologie : G.R. : 1,06 - V.G. : 1,68.

Clinique : R.A.S.

Traitement d'attaque : ext. hép. + acide folique - Traitement d'entretien : ext. hép.

K' = 3,2 (r).

OBSERVATION 13

F. 52 ans - Deux rechutes à 56 et 58 ans.

Hématologie : G.R. : 1,16 - V.G. : 1 - VCM : 100 - CCHM : 32 (1^{re} rechute).

G.R. : 2,46 - V.G. : 1,42 - VCM : 120 - CCHM : 37 - fer sérique : 169 (2^e rechute).

Clinique : Foie + - troubles du transit (2^e rechute).

Traitement d'attaque : B 12 I.M. (1^{re} et 2^e rechute) - Traitement d'entretien : F.I. (2^e rechute).

K' = 4,35 (r) (1^{re} rechute) - 2,24 (r) (2^e rechute).

OBSERVATION 14

H. 72 ans - Deux rechutes (74 ans et 77).

Hématologie : G.R. : 2,44.

G.R. : 2,4 - V.G. : 1,33 (1^{re} rechute).

Clinique : Mœléna - épistaxis - gastrite atrophique - Foie ++ (éthylisme) - diarrhée - troubles du transit - aréflexie (2^e rechute) - angor (1^{re} rechute).

Traitement d'attaque : ext. hép. (Poussée initiale et première rechute) - B 12 I.M. + acide folique (2^e rechute) - Tr. entretien : F.I. (première et deuxième rechute).

OBSERVATION 15

F. 49 ans - Une rechute (50 ans).

Hématologie : G.R. : 0,85.

G.R. : 2,9 - V.G. : 1,12 (rechute).

Clinique : Hématémèse épistaxis - métrorragies - Foie ++.

Traitement d'attaque : B 12 I.M. + ext. hép. - Tr. d'entretien B 12 I.M. + acide folique.

K' = 11,5 (r) - 1,92 (r) (rechute).

OBSERVATION 16

F. 52 ans.

Hématologie : G.R. : 1,94.

Clinique : psychasthénie - angor.

Traitement d'attaque : ext. hép.

OBSERVATION 17

F. 76 ans.

Hématologie : G.R. : 1,16 - V.G. : 1,3.

Clinique : troubles psychiques.

Traitement d'attaque : ext. hép.

OBSERVATION 18

H. 57 ans - Une rechute (58 ans).

Hématologie : G.R. : 1,77 - V.G. : 1,25 - VCM : 112 - CCHM : 36.

G.R. : 2 - V.G. : 1,2 (rechute).

Clinique : R.A.S.

Traitement d'attaque : B 12 I.M. - (id. pour rechute).

OBSERVATION 19

H. 65 ans.

Hématologie : G.R. : 1,02 - V.G. : 1,7.

Clinique : Foie ++ (éthylisme).

Traitement d'attaque : B 12 I.M.

K' = 5,55 (g).

OBSERVATION 20

F. 68 ans - Une rechute (âge ?).

Hématologie : G.R. : 1,62 - V.G. : 1,42 - VCM : 137 - CCHM : 33.

Clinique : somnolence.

Traitement d'attaque : ext. hép. - B 12 I.M. (1^{re} rechute).

OBSERVATION 21

H. 66 ans.

Hématologie : G.R. : 1,74 - V.G. : 1,15 - VCM : 100 - CCHM : 34.

Clinique : Foie ++ (éthylisme) - psychasthénie.

Traitement d'attaque : B 12 I.M. + acide folique.

OBSERVATION 22

F. 63 ans.

Hématologie : G.R. : 1,20.

Clinique : gastrite atrophique.

Traitement d'attaque : B 12 I.M. + Acide folique.

OBSERVATION 23

H. 39 ans.

Hématologie : G.R. : 1,12 - V.G. : 1,29 - VCM : 150 - CCHM : 29.

Clinique : Foie ++ (éthylisme).

Traitement d'attaque : B 12 I.M.

$K' = 2,24$ (r).

OBSERVATION 24

F. 60 ans - Deux rechutes (62 et 69 ans).

Hématologie : G.R. : 0,8.

G.R. : 1,15 - V.G. : 1,65 - VCM : 150 - CCHM : 31 (1^{re} rechute).

G.R. : 2,02 - V.G. : 1,2 - VCM : 105 - CCHM : 33 - B 12 : 100.

Méthionine : 7 (2^e rechute).

Clinique : Rate + - Foie ++ - transit anormal - douleurs dans les m. inf. (1^{re} rechute).

Traitement d'attaque : B 12 I.M. (1^{re} poussée et deux rechutes).

Traitement d'entretien : id.

$K' = 3,95$ (r) - 1^{re} rechute - 4,92 (g) - (deuxième rechute).

OBSERVATION 25

F. 65 ans - Deux rechutes (67 ans et 74).

Hématologie : G.R. : 1,68 - V.G. : 1,03 - VCM : 95 - CCHM : 32.

G.R. : 2,72 - V.G. : 1,1 - B 12 : 60 - Méthionine : 11 (deuxième rechute).

Clinique : diarrhée.

Traitement d'attaque : B 12 I.M. (première poussée et rechutes).

Traitement d'entretien : B 12 I.M. (première rechute) - F.I. (2^e rechute).

$K' = 3,39$ (r).

OBSERVATION 26

F. 39 ans - Une rechute (39 ans).

Hématologie : G.R. : 1,66 - V.G. : 1,03 (rechute).

Clinique : ecchymoses, métrorragies, hématuries - Foie + - transit anormal.

Traitement d'attaque : ext. hép. (première poussée) - B 12 I.M. (rechute).

$K' = 4,6$ (r) - (rechute).

OBSERVATION 27

F. 65 ans.

Hématologie : G.R. : 1 - VCM : 120 - CCHM : 30.

Clinique : Foie ++ - polypose gastrique - transit anormal - diarrhée -

Cancérisation gastrique.

Traitement d'attaque : B 12 I.M. - entretien : id.

OBSERVATION 28

F. 48 ans.

Hématologie : G.R. : 1,24 - V.G. : 1 - VCM : 125 - CCHM : 23.

Clinique : Gastrite atrophique.

Traitement d'attaque : B 12 I.M.

$K' = 4,9$ (r).

OBSERVATION 29

F. 58 ans.

Hématologie : G.R. : 0,65 - V.G. : 1,93 - VCM : 133 - CCHM : 30.

Clinique : Rate + - Foie ++ - angor.

Traitement d'attaque : B 12 I.M.

OBSERVATION 30

F. 58 ans - Une rechute (60 ans).

Hématologie : G.R. : 1,48 - V.G. : 0,99.

G.R. : 2,74 - V.G. : 0,85.

Clinique : Rate + - Foie ++ (éthylisme) - diarrhée - transit anormal - aréflexie.

Traitement d'attaque : B 12 I.M. - (1^{re} poussée) - Ext. hép. + acide folique (rechute).

$K' = 0,8$ (r).

OBSERVATION 31

H. 63 ans.

Hématologie : G.R. : 1,94 - V.G. : 0,85.

Clinique : Foie ++ (éthylisme) - gastrite atrophique, diarrhée - troubles du transit - aréflexie.

Traitement d'attaque : B 12 I.M. - Entretien : B 12 I.M. puis F.I.

$K' = 1,27$ (r).

OBSERVATION 32

H. 64 ans.

Hématologie : G.R. : 2,10 - V.G. : 1,26 - VCM : 119 - CCHM : 36.

Clinique : Transit anormal - paresthésies tenaces.

Traitement d'attaque et d'entretien : B 12 I.M.

$K' = 1,8$ (r).

OBSERVATION 33

F. 64 ans.

Hématologie : G.R. : 1,00 - V.G. : 1 - VCM : 107 - CCHM : 31.

Clinique : Troubles de la marche - troubles sphinctériens - troubles psychiques.

Traitement d'attaque : B 12 I.M.

OBSERVATION 34

H. 74 ans.

Hématologie : G.R. : 1,93 - V.G. : 0,8 - VCM : 84 - CCHM : 30 - B 12 : 40.

Clinique : Hémorragies intestinales - épistaxis - Foie + - troubles du transit.

Traitement d'attaque : B 12 I.M.

$K' = 3,75$ (g).

OBSERVATION 35

H. 52 ans.

Hématologie : G.R. : 2,1 - V.G. : 1,04 - VCM : 128 - CCHM : 27.

Clinique : Gastrite atrophique.

Traitement d'attaque et d'entretien : B 12 IM. puis F.I.

OBSERVATION 36

F. 68 ans - Une rechute (73 ans).

Hématologie : G.R. : 1,17 - V.G. : 1,5 - VCM : 153 - CCHM : 29.

G.R. : 0,66 - V.G. : 1,3 - VCM : 133 - CCHM : 30.

Fer sérique : 229 - B 12 : 120 - Méthionine : 9,25 (rechute).

Clinique (R.A.S.).

Traitement d'attaque : B 12 + acide folique (poussée initiale) - F.I. + acide folique (rechute).

OBSERVATION 37

H. 46 ans (une rechute - 50 ans).

Hématologie : G.R. : 1,7 - V.G. : 1,11 - VCM : 106 - CCHM : 33.

G.R. : 1,26 - V.G. : 1,15 - VCM : 150 - CCHM : 33.

Fer sérique : 224 - B 12 : 140 - Méthionine : 12,6 (rechute).

Clinique : Rate + - Foie + - Polynévrite.

Traitement d'attaque : B 12 I.M. (poussée initiale) - F.I. (rechute).

$K' = 1,53$ (g) (première poussée) - 2,33 (r) (rechute).

OBSERVATION 38

F. 63 ans.

Hématologie : G.R. : 1,4 - V.G. : 1.

Clinique : subictère - Foie + +.

Traitement d'attaque : B 12 I.M. - Entretien : B 12 I.M. puis F.I.

OBSERVATION 39

F. 44 ans - Deux rechutes (49 et 52 ans).

Hématologie : G.R. : 1,60 - V.G. : 1,22 (première rechute).

Clinique : R.A.S.

Traitement d'attaque : ext. hép. (première poussée et rechutes) - B 12 I.M. - (2^e rechute).

OBSERVATION 40

H. 58 ans - Deux rechutes (58 et 59 ans).

Hématologie : G.R. : 1,28 - V.G. : 0,7 (première rechute).

Clinique : Foie + + (éthylisme) - transit anormal - angor.

Traitement d'attaque : ext. hép. (poussée initiale et première rechute) - B 12 I.M. (deuxième rechute) - entretien : B 12 IM. puis F.I.

$K' = 1,07$ (r) - (première rechute).

OBSERVATION 41

F. 66 ans - Une rechute (69 ans).

Hématologie : G.R. : 1,03 - V.G. : 1,7 - VCM : 175 - CCHM : 32.

Clinique : foie + + - transit anormal - troubles visuels et algies des m. inf. première rechute).

Traitement d'attaque : ext. hép. (première poussée) - B 12 I.M. (rechute) - Tr. entretien : B 12 I.M. puis F.I.

$K' = 4,62$ (r) (rechute).

OBSERVATION 42

F. 40 ans.

Hématologie : G.R. : 1,70 - V.G. : 1,11 - VCM : 123 - CCHM : 31.

Clinique : métrorragies - Foie + + - aréflexie achilléenne.

Traitement d'attaque : B 12 I.M. - entretien : B 12 I.M. puis F.I.

$K' = 1,37$ (g).

OBSERVATION 43

H. 58 ans.

Hématologie : G.R. : 1 - V.G. : 1,1.

Clinique : réflexes vifs.

Traitement d'attaque : B 12 I.M. - Entretien : B 12 I.M. puis F.I.

$K' = 1,77$ (r).

OBSERVATION 44

F. 37 ans.

Hématologie : G.R. : 0,7 - V.G. : 1,34 - VCM : 200 - CCHM : 20.

Clinique : Diarrhée - aréflexie.

Traitement d'attaque : B 12 I.M.

$K' = 4,5$ (g).

OBSERVATION 45

H. 68 - Deux rechutes (72 à 78 ans).

Hématologie : G.R. : 1,65 - V.G. : 1,25 - VCM : 131 - CCHM : 30 (1^{re} rechute).

G.R. : 1,75 - V.G. : 1,41 (2^e rechute).

Clinique : Foie + + - troubles de la marche (1^{re} rechute - Décès lors de la 2^e rechute).

Traitement d'attaque : ext. hép. - B 12 I.M. (2^e rechute).

Traitement entretien : B 12 I.M.

$K' = 1,96$ (r) - (1^{re} rechute) - $K' = 2,7$ (g) (2^e rechute).

OBSERVATION 46

F. 54 ans - Une rechute (61 ans).

Hématologie : G.R. : 2,10 - V.G. : 1,14 - VCM : 95 - CCHM : 38 (rechute).

Clinique : aréflexie - tr. sensibilité profonde (rechute).

Traitement d'attaque : ext. hép. - B 12 I.M. (rechute) - Entretien : id.

OBSERVATION 47

F. 64 ans.

Hématologie : G.R. : 0,89 - V.G. : 1,12 - V.C.M. : 146 - C.C.H.M. : 22.

Clinique : diarrhée - tr. psychiques.

Traitement d'attaque : B 12 I.M.

$K' = 3,4$ (g).

OBSERVATION 48

F. 66 ans.

Hématologie : G.R. : 1,75 - V.G. : 1,6 - VCM : 145 - CCHM : 34 - Fer
sérique : 96.

Clinique : R.A.S.

Traitement d'attaque : B 12 I.M. - Entretien : B 12 I.M. puis F.I. + acide
folique.

$K' = 2,04$ (r).

OBSERVATION 49

H. 62 ans.

Hématologie : G.R. : 0,99 - V.G. : 1,15.

Clinique : R.A.S.

Traitement d'attaque : B 12 I.M. - Entretien : id.

$K' = 2,32$ (r).

OBSERVATION 50

H. 60 ans.

Hématologie : G.R. : 3,54 - V.G. : 1,08.

Clinique : R.A.S.

Traitement d'attaque : B 12 I.M. - Entretien : id. puis F.I.

$K' = 1,18$ (g).

OBSERVATION 51

H. 51 ans.

Hématologie : G.R. : 1,92 - V.G. : 1,34.

Clinique : Foie + + - (éthylisme).

Traitement d'attaque : B 12 I.M.

$K' = 3,05$ (g).

OBSERVATION 52

F. 49 ans - Une rechute (55 ans).

Hématologie : G.R. : 0,9 - V.G. : 0,99 - VCM : 89 - CCHM : 34 - Fer
sérique : 282.

G.R. : 1,42 - V.G. : 1,18 - Vitamine B 12 : 30 - Méthionine :
4,5 (rechute).

Clinique : R.A.S.

Traitement d'attaque : B 12 I.M. (poussée initiale et rechute) - entretien -
B 12 I.M. puis F.I.

$K' = 4,4$ (r) - $K' = 4,15$ (g) (rechute).

OBSERVATION 53

F. 46 ans.

Hématologie : G.R. : 1,44 - V.G. : 1,28 - VCM : 112 - CCHM : 36 - Fer
sérique : 116.

Clinique : réflexes vifs - tr. sensibilité profonde.

Traitement d'attaque et entretien : B 12 I.M.

K' = 1,33 (r).

OBSERVATION 54

H. 70 ans.

Hématologie : G.R. : 1,08 - V.G. : 1,04 - VCM : 100 - CCHM : 22.

Clinique : réflexes vifs.

Traitement d'attaque : B 12 I.M.

K' = 2,77 (g).

OBSERVATION 55

H. 57 - Une rechute (60 ans).

Hématologie : G.R. : 1,63 - V.G. : 1,03.

G.R. : 2,96 - V.G. : 1,15 - B 12 : 150 - Méthionine : 10,5.

Clinique : Foie ++ (éthylisme) - diarrhée - aréflexie (rechute) - Décès.

Traitement : B 12 I.M.

K' = 1,72 (g).

OBSERVATION 56

F. 35 ans.

Hématologie : G.R. : 1,50 - V.G. : 1,03.

Clinique : Rate + - Foie + + - aréflexie - tr. sensibilité profonde.

Traitement d'attaque : B 12 I.M. - entretien : B 12 I.M. puis F.I. et fer.

K' = 4,8 (r).

OBSERVATION 57

H. 56 ans - deux rechutes (? et 65 ans).

Hématologie : G.R. : 2,5 - V.G. : 1,52 - VCM : 110 - CCHM : 32 (2°
rechute).

Clinique : gastrite atrophique - psychasthénie - angor.

Traitement d'attaque : ext. hép. + acide folique - B 12 I.M. (2° rechute).

K' = 2,4 (r) - (rechute).

OBSERVATION 58

H. 57 ans - une rechute (58 ans).

Hématologie : G.R. : 2,10 - V.G. : 1,32 (rechute).

Clinique : R.A.S.

Traitement d'attaque : B 12 I.M. - entretien ?

K' = 6,1 (g).

OBSERVATION 59

F. 72 ans - une rechute (74 ans).

Hématologie : G.R. : 1,82 - V.G. : 1,27 - VCM : 111 - CCHM : 36 -
Fer sérique : 204.

G.R. : 0,85 - V.G. : 1,11 - VCM : 133 - CCHM : 25 -
Fer sérique : 320 - B 12 : 140 - Méthionine : 4,7 (rechute).

Clinique : Foie ++ (éthylisme).

Traitement d'attaque : F.I. - (id. pour rechute) - entretien : id.

K' = 2,51 (r) - (rechute).

OBSERVATION 60

H. 64 ans.

Hématologie : G.R. : 1,52 - V.G. : 1,06 - VCM : 120 - CCHM : 28 -
B 12 : 150 - Méthionine : 12,5.

Clinique : R.A.S.

Traitement d'attaque : Leucovorine - entretien : B 12 I.M. puis F.I. + ac.
folique.

K' = 2,43 (r).

OBSERVATION 61

H. 58 ans.

Hématologie : G.R. : 0,84 - V.G. : 1,13 - VCM : 170 - CCHM : 26 -
Fer sérique : 54 - Méthionine : 13,4.

Clinique : gastrectomie des deux tiers 12 ans auparavant.

Traitement d'attaque : B 12 I.M. - entretien : B 12 I.M. puis F.I.

K' = 1,55 (r).

OBSERVATION 62

F. 61 ans - Deux rechutes (64 et 68 ans).

Hématologie : G.R. : 2,44 - V.G. : 1,14 (1^{re} rechute).

G.R. : 2,9 - V.G. : 1,19 - B 12 : 40 - Méthionine : 4,75 (2^e
rechute).

Clinique : réflexes vifs.

Traitement d'attaque : B 12 I.M. + acide folique - (initial et 1^{re} rechute) -
F.I. (2^e rechute) - Entretien : F.I.

OBSERVATION 63

F. 67 ans - Une rechute (69 ans).

Hématologie : G.R. : 1,89 - V.G. : 1,21 - VCM : 111 - CCHM : 36 - Fer
sérique : 120 - Méthionine : 10,6.

G.R. : 2,53 - V.G. : 1,2 - VCM : 104 - CCHM : 37 - Fer
sérique : 101 - B 12 : 40 - Méthionine : 12,9 (rechute).

Clinique : réflexes vifs - angor (rechute).

Traitement d'attaque : Leucovorine (rechute) - Entretien : F.I.

K' = 5,65 (g).

OBSERVATION 64

F. 62 ans.

Hématologie : G.R. : 1,62 - V.G. : 1,36 - VCM : 133 - CCHM : 31 - Méthionine : 11,3.

Clinique : R.A.S.

Traitement d'attaque : leucovorine - Entretien : F.I.

K' = 2,33 (r).

OBSERVATION 65

H. 59 ans.

Hématologie : G.R. : 1,35 - V.G. : 1,30 - VCM : 106 - CCHM : 34 - Fer sérique : 206.

Clinique : algies membres inférieurs - angor.

Traitement d'attaque : B 12 I.M. - Entretien : F.I.

K' = 3,18 (r).

OBSERVATION 66

F. 50 ans.

Hématologie : G.R. : 1,54 - V.G. : 1,23 - VCM : 126 - CCHM : 31 - Fer sérique : 238 - B 12 : 40 - Méthionine : 9,5.

Clinique : ecchymoses - fibrinolyse en 3 heures - réflexes vifs - angor.

Traitement d'attaque : B 12 I.M. + F.I. - Entretien F.I. puis B 12 I.M.

OBSERVATION 67

H. 61 ans.

Hématologie : G.R. : 2,5 - V.G. : 1,02 - VCM : 100 - CCHM : 35 - B 12 : 60 - Méthionine : 5,6.

Clinique : gastrectomie subtotale 20 ans auparavant.

Traitement d'attaque : leucovorine - Entretien : F.I.

K' = 3,3 (r).

OBSERVATION 68

F. 68 ans.

Hématologie : G.R. : 1,73 - V.G. : 1,24 - VCM : 123 - CCHM : 32 - Fer sérique : 36 - Méthionine : 9,4.

Clinique : Diarrhée - réflexes abolis - babinski bilatéral - tr. psychiques.

Traitement d'attaque et d'entretien : F.I.

K' = 4,35 (r).

OBSERVATION 69

F. 64 ans - Une rechute (68 ans).

Hématologie : G.R. : 1,3 - V.G. : 1 - VCM : 105 - CCHM : 29.

G.R. : 2,65 - V.G. : 1 (rechute).

Clinique : Babinski bilatéral - **Cancérisation gastrique.**

Traitement d'attaque et d'entretien : B 12 I.M. (première poussée et rechute).

OBSERVATION 70

F. 77 ans.

Hématologie : G.R. : 1,03 - V.G. : 1,25 - VCM : 130 - CCHM : 30 - B 12 : 30 - Méthionine : 7,5.

Clinique : Ecchymoses - réflexes vifs - Babinski bilatéral - Tr. sensibilité profonde - Tr. psychiques : délire.

Traitement d'attaque : F.I.

OBSERVATION 71

F. 66 ans - Rechute (71 ans).

Hématologie : G.R. : 1,71 - V.G. : 1,17 - VCM : 112 - CCHM : 36 - Fer sérique : 198 - B 12 : 40 - Méthionine : 9,35 (rechute).

Clinique : Fibrinogénolyse et fibrinolyse - Transit normal - **Cancérisation gastrique** 3 ans après rechute.

Traitement d'attaque : F.I. - (rechute) - Entretien : id.

$K' = 2,14$ (r).

OBSERVATION 72

H. 55 ans.

Hématologie : G.R. : 1,78 - V.G. : 1,15 - VCM : 105 - CCHM : 38 - Fer sérique : 196 - B 12 : 20 - Méthionine : 7,5.

Clinique : angor.

Traitement d'attaque : leucovorine - Entretien : F.I.

$K' = 2,0$ (r).

OBSERVATION 73

H. 50 ans.

Hématologie : G.R. : 1,54 - V.G. : 1,26 - VCM : 106 - CCHM : 37 - Fer sérique : 126 - B 12 : 70 - Méthionine : 13,6.

Clinique : Rate + + - Subictère (Hi : 5,8 - Ht : 4,4) - Foie + + - Troubles de la sensibilité profonde.

Traitement d'attaque et entretien : F.I.

OBSERVATION 74

H. 76 ans.

Hématologie : G.R. : 1,26 - V.G. : 1,40 - VCM : 125 - CCHM : 37 - Fer sérique : 290 - B 12 : 40 - Méthionine : 9,6.

Clinique : Subictère - Foie + + + (éthylisme) - **Cancérisation gastrique** - 3 ans après.

Traitement d'attaque : B 12 I.M. - Entretien : F.I.

$K' = 2,68$ (r).

OBSERVATION 75

F. 69 ans.

Hématologie : G.R. : 1,94 - V.G. : 1,29 - VCM : 110 - CCHM : 37 - Fer sérique : 18 - B 12 : 20 - Méthionine : 8,75.

Clinique : Syndrome abdominal aigu - réflexes abolis - babinski bilatéral - dysesthésies + +.

Traitement d'attaque : B 12 I.M. + acide folique - Entretien : F.I. + acide folique.

$K' = 1,42$ (r).

OBSERVATION 76

F. 58 ans.

Hématologie : G.R. : 1,6 - V.G. : 1,5 - VCM : 131 - CCHM : 38 - Fer sérique : 166 - B 12 : 50 - Méthionine : 7.

Clinique : réflexes abolis - Tr. sensibilité profonde - ataxie.

Traitement d'attaque : B 12 I.M. - Entretien : F.I.

K' = 3,35 (g).

OBSERVATION 77

F. 62 ans.

Hématologie : G.R. : 1,24 - V.G. : 1,21 - VCM : 133 - CCHM : 29 - Fer sérique : 42 - Méthionine : 8,25.

Clinique : Rate ++ - subictère - (Hi : 6,00 - Ht : 3,2) - Foie +++ - troubles de la marche - angor.

Traitement d'attaque : ext. hép. puis F.I. - Entretien : F.I.

OBSERVATION 78

F. 62 ans.

Hématologie : G.R. : 1,07 - V.G. : 1,43 - Méthionine : 10,75.

Clinique : R.A.S.

Traitement d'attaque : B 12 I.M.

OBSERVATION 79

H. 59 ans - Deux rechutes (à ? et 63 ans).

Hématologie : G.R. : 1,58 - V.G. : 1,31 - VCM : 125 - CCHM : 30 - Fer sérique : 181 - Méthionine : 8,4 (deuxième rechute).

Clinique : Rate ++ - subictère (Hi : 5,5 - Ht : 3,8) - Foie ++ - angor (rechute).

Traitement d'attaque : B 12 I.M. - F.I. (deuxième rechute) - d'entretien : F.I.

K' = 1,8 (g).

OBSERVATION 80

F. 52 ans - Rechutes (53 et 55 ans).

Hématologie : G.R. : 1,12 - V.G. : 1,27 - Fer sérique : 246 - B 12 : 60 - Méthionine : 8,75.

G.R. : 2,3 - V.G. : 1,48 - VCM : 121 - CCHM : 39 - Fer sérique : 79 - B 12 : 120 - Méthionine : 7,5 (première rechute).

G.R. : 2,73 - V.G. : 1,16 - B 12 : 140 - Méthionine : 6 (deuxième rechute).

Clinique : épistaxis - Foie + - réflexes vifs.

Traitement : F.I. (première poussée - rechutes et entretien).

K' = 2,65 (r) - (poussée initiale).

OBSERVATION 81

F. 66 ans.

Hématologie : G.R. : 1,29 - V.G. : 0,9 - Fer sérique : 310 - B 12 : 40 - Méthionine : 6,25.

Clinique : fibrinolyse en 3 heures - purpura thrombopénique - Foie ++.

Traitement d'attaque : F.I. - Entretien : id.

K' = 5,66 (r).

OBSERVATION 82

H. 76 ans.

Hématologie : G.R. : 1,26 - V.G. : 1,6 - VCM : 130 - CCHM : 37 - Fer
sérique : 285 - B 12 : 30 - Méthionine : 6,9.

Clinique : Foie ++ -aréflexie - dérobement des m. inf. - psychasthénie.

Traitement : ext. hép. + B 12 I.M.

OBSERVATION 83

H. 69 ans.

Hématologie : G.R. : 1,08 - V.G. : 1,5 - VCM : 127 - CCHM : 37 - Méthio-
nine : 8,15.

Clinique : angor.

Traitement d'attaque : B 12 I.M.

$K' = 2,76$ (r).

OBSERVATION 84

F. 57 ans - Deux rechutes (62 et 68 ans).

Hématologie : G.R. : 1,32 - V.G. : 1,3 - VCM : 115 - CCHM : 36 (1^{re} re-
chute).

G.R. : 1,5 - V.G. : 1,13 - B 12 : 110 - Méthionine : 5 (2^e re-
chute).

Clinique : diarrhée.

Traitement d'attaque : B 12 I.M. + ac. folique (1^{re} poussée et rechute) - F.I.
(2^e rechute).

$K' = 3,03$ (r) (1^{re} rechute).

OBSERVATION 85

H. 26 ans - Quatre rechutes (27, 29, 30 et 34 ans).

Hématologie : G.R. : 2,78 - V.G. : 1,0 - B 12 : 110 - Méthionine : 9,5 (3^e
rechute).

Clinique : R.A.S. (éthylisme).

Traitement d'attaque : ext. hép. - F.I. (3^e, 4^e poussées) - entretien : id.

OBSERVATION 86

H. 70 ans.

Hématologie : G.R. : 1,44 - V.G. : 1,28 - VCM : 154 - CCHM : 33 - Fer
sérique : 133 - Méthionine : 8.

Clinique : Babinski bilatéral.

Traitement d'attaque : leucovorine - Entretien : pas depuis 1 an.

$K' = 2,78$ (r).

OBSERVATION 87

F. 67 ans.

Hématologie : G.R. : 1,18 - V.G. : 1,14 - VCM : 126 - CCHM : 29 - Fer
sérique : 254 - B 12 : 50 - Méthionine : 7,4.

Clinique : aréflexie : angor.

Traitement d'attaque : leucovorine - entretien : ?

$K' = 3,1$ (r).

OBSERVATION 88

F. 58 ans - Une rechute (60 ans).
Hématologie : G.R. : 1,05 - V.G. : 2.
G.R. : 1,2 - V.G. : 1,31 (rechute).
Clinique : Ecchymoses - hémorragies intestinales.
Traitement d'attaque : B 12 I.M.
 $K' = 2,26$ (r).

OBSERVATION 89

H. 60 ans.
Hématologie : G.R. : 3,25 - V.G. : 1,32 - VCM : 105 - CCHM : 37 - Fer
sérique : 126 - B 12 : 60 - Méthionine : 7.
Clinique : Ecchymoses - **Cancer gastrique** - réflexes vifs - babinski bilatéral -
troubles - sensibilité profonde - algies m. inf.
Traitement d'attaque : B 12 I.M.
 $K' = 0,6$ (r).

OBSERVATION 90

H. 67 ans.
Hématologie : G.R. : 2,11 - V.G. : 1,04 - Méthionine : 10,25.
Clinique : Foie + + (éthylisme).
Traitement d'attaque : ext. hép.

OBSERVATION 91

F. 50 ans.
Hématologie : G.R. : 0,81 - V.G. : 1,12 - VCM : 113 - CCHM : 32 - Fer
sérique : 200 - B 12 : 40 - Méthionine : 7,8.
Clinique : Réflexes vifs - dérobement des jambes.
Traitement : leucovorine.

OBSERVATION 92

H. 71 ans.
Hématologie : G.R. : 1,14 - V.G. : 1,45 - VCM : 138 - CCHM : 34 - B 12 :
20 - Méthionine : 8,25.
Clinique : Foie + +.
Traitement d'attaque : leucovorine - Entretien : B 12 I.M.
 $K' = 3,1$ (r).

OBSERVATION 93

F. 61 ans.
Hématologie : G.R. : 0,73 - V.G. : 1,4.
Clinique : Foie + - réflexes abolis - Babinski bilatéral.
Traitement d'attaque : B 12 I.M. - Entretien : F.I.

OBSERVATION 94

F. 69 ans.
Hématologie : G.R. : 1,27 - V.G. : 1,26.
Clinique : réflexes vifs.
Traitement d'attaque : B 12 I.M. - Entretien : B 12 I.M. puis F.I.
 $K' = 1,7$ (g).

OBSERVATION 95

F. 45 ans.

Hématologie : G.R. : 1,04 - V.G. : 1,81.

Clinique : réflexes vifs.

Traitement d'attaque : ext. hép. - Entretien : B 12 I.M.

OBSERVATION 96

H. 79 ans.

Hématologie : G.R. : 1,84 - V.G. : 1,14 - B 12 : 50.

Clinique : gastrectomisé trente ans auparavant ; diarrhée.

Traitement d'attaque et entretien : F.I.

K' = 3 (g).

OBSERVATION 97

F. 52 ans.

Hématologie : G.R. : 2,2.

Clinique : Rate + + - angor.

Traitement d'attaque : F.I. - Entretien : id.

OBSERVATION 98

F. 67 ans.

Hématologie : G.R. : 1,4 - V.G. : 1,43.

Clinique : réflexes vifs.

Traitement d'attaque et entretien : F.I.

K' = 3,14 (g).

OBSERVATION 99

F. 63 ans - Une rechute (70 ans).

Hématologie : G.R. : 1,12 (rechute).

Clinique : R.A.S.

Traitement d'attaque : ext. hép. (première poussée et rechute).

OBSERVATION 100

H. 23 ans.

Hématologie : G.R. : 2,08 - V.G. : 1,1.

Clinique : R.A.S.

Traitement d'attaque : B 12 I.M.

OBSERVATION 101

H. 62 ans.

Hématologie : G.R. : 2,0 - V.G. : 1,25.

Clinique : Foie + +.

OBSERVATION 102

F. 67 ans.

Hématologie : G.R. : 2,5.

Clinique : R.A.S.

Traitement d'attaque : B 12 I.M.

OBSERVATION 103

H. 73 ans.

Hématologie : G.R. : 1,50 - V.G. : 1,25.

Clinique : R.A.S.

OBSERVATION 104

F. 39 ans - Une rechute (49 ans).

Hématologie : G.R. : 1,79 - V.G. : 1,36 (rechute).

Clinique : purpura - ecchymoses - foie + + (rechute).

Traitement d'attaque : ext. hép. (1^{re} poussée) - B 12 I.M. (rechute).

OBSERVATION 105

H. 62 ans.

Hématologie : G.R. : 1,27 - V.G. : 1,44.

Clinique : R.A.S.

Traitement d'attaque : ext. hép.

OBSERVATION 106

F. 66 ans.

Hématologie : G.R. : 1,76 - V.G. : 0,88.

Clinique : angor.

Traitement d'attaque : B 12 I.M.

OBSERVATION 107

H. 72 ans.

Hématologie : G.R. : 2,65 - V.G. : 1,4.

Clinique : R.A.S.

Traitement d'attaque : B 12 I.M. + acide folique.

OBSERVATION 108

H. 78 ans.

Hématologie : G.R. : 2,1 - V.G. : 1,4.

Clinique : angor.

Traitement d'attaque et entretien : ext. hép.

OBSERVATION 109

H. 32 ans - Une rechute (41 ans).

Hématologie : G.R. : 2,9 - V.G. : 1,26.

G.R. : 1,8 - V.G. : 1,11 (rechute).

Clinique : R.A.S.

Traitement d'attaque : ext. hép. (1^{re} poussée) - B 12 I.M. (rechute).

OBSERVATION 110

F. 72 ans.

Hématologie : G.R. : 1,96 - V.G. : 1,66.

Clinique : Foie + +.

Traitement d'attaque et entretien : B 12 I.M.

OBSERVATION 111

H. 69 ans.

Hématologie : G.R. : 1,9 - V.G. : 1,14.

Clinique : R.A.S.

Traitement d'attaque : B 12 I.M.

K' = 2,74 (r).

OBSERVATION 112

F. 48 ans.

Hématologie : G.R. : 2,4 - V.G. : 1,29.

Clinique : aréflexie.

Traitement d'attaque : B 12 I.M.

OBSERVATION 113

F. 70 ans.

Hématologie : G.R. : 1,07 - V.G. : 1,0 - VCM : 128 - CCHM : 29 - Fer
sérique : 258 - B 12 : 100 - Méthionine : 8.

Clinique : Ecchymoses - purpura - Foie ++ - diarrhée.

Traitement d'attaque : F.I.

K' = 2,63 (r).

OBSERVATION 114

H. 59 ans.

Hématologie : G.R. : 2,94 - V.G. : 0,9 - VCM : 116 - CCHM : 31 - Fer
sérique : 88.

Clinique : Foie +++.

Traitement d'attaque : B 12 I.M.

OBSERVATION 115

F. 27 ans.

Hématologie : G.R. : 0,79 - V.G. : 1,6 - Méthionine : 10.

Clinique : rate : ++.

Traitement d'attaque : B 12 I.M. + acide folique.

K' = 5,1 (r).

OBSERVATION 121

H. 69 ans.

Hématologie : G.R. : 3,10 - V.G. : 0,96.

Clinique : Foie ++ (éthylisme) - aréflexie - tr. sensibilité profonde.

Traitement d'attaque : B 12 I.M. + acide folique - Entretien : F.I.

OBSERVATION 124

F. 56 ans.

Hématologie : G.R. : 2,51 - V.G. : 1,36 - VCM : 128 - CCHM : 34 - Fer
sérique : 59 - Méthionine : 9,7.

Clinique : R.A.S.

Traitement d'attaque : F.I.

OBSERVATION 125

H. 57 ans.

Hématologie : G.R. : 2,62 - V.G. : 1,06 - Méthionine : 11.

Clinique : Foie +++ (éthylisme) - cirrhose évolutive.

Traitement d'attaque et entretien : F.I.

OBSERVATION 127

F. 57 ans.

Hématologie : G.R. : 2,42 - V.G. : 1,2.

Clinique : Réflexes vifs - tr. sensibilité profonde et équilibration.

Traitement d'attaque : B 12 I.M. - Entretien : F.I.

OBSERVATION 128

F. 63 ans.

Hématologie : G.R. : 0,96 - V.G. : 1,55 - VCM : 133 - CCHM : 25 - Fer
sérique : 96 - B 12 : 80 - Méthionine : 4,6.

Clinique : R.A.S.

Traitement d'attaque et entretien : F.I.

K' = 3,45 (r).

OBSERVATION 129

H. 58 ans.

Hématologie : G.R. : 1,31 - V.G. : 1,42 - VCM : 113 - CCHM : 37 - Fer
sérique : 280 - B 12 : 40 - Méthionine : 6,5.

Clinique : aréflexie.

Traitement d'attaque et entretien : F.I.

K' = 3,15 (r).

OBSERVATION 130

H. 41 ans - Une rechute (43 ans).

Hématologie : G.R. : 1,04 (rechute).

Clinique : Tr. sensibilité profonde - tr. caractériels (viol).

Traitement d'attaque, entretien, rechute) : ext. hép.

OBSERVATION 131

F. 67 ans - Trois rechutes (la troisième à 70 ans).

Hématologie : G.R. : 1,12 (3^e rechute).

Clinique : Ecchymoses - Foie + +.

Traitement d'attaque : ext hép. (toutes poussées) - Entretien : B 12 - I.M.

OBSERVATION 132

H. 68 ans.

Hématologie : G.R. : 1,38 - V.G. : 0,93 - VCM : 92 - CCHM : 33 - Fer
sérique : 176 - B 12 : 20 - Méthionine : 7,5.

Clinique : gastrectomisé 14 ans auparavant - Foie + + + (éthylisme) -
aréflexie - Babinski bilatéral.

Traitement d'attaque : B 12 I.M.

OBSERVATION 133

F. 56 ans.

Hématologie : G.R. : 1,45 - V.G. : 1,06 - VCM : 107 - CCHM : 33 - Fer
sérique : 69 - Méthionine : 9,5.

Clinique : R.A.S.

Traitement d'attaque : B 12 I.M. puis F.I.

OBSERVATION 134

F. 47 ans.

Hématologie : G.R. : 0,97 - V.G. : 1,52 - VCM : 120 - CCHM : 38 - Fer
sérique : 154 - B 12 : 18 - Méthionine : 3,1.

Clinique : Gastrectomie il y a 7 ans - Foie + (éthylisme).

Traitement d'attaque et entretien : F.I.

K' = 5,2 (r).

OBSERVATION 135

H. 52 ans - Une rechute (59 ans).

Hématologie : G.R. : 3,38 - V.G. : 1,06.

G.R. : 2,47 - V.G. : 1,3 (rechute).

Clinique : réflexes vifs.

Traitement d'attaque : B 12 I.M. - F.I. (rechute et entretien).

OBSERVATION 136

H. 29 ans - Deux rechutes (? et 33 ans).

Hématologie : G.R. : 2,34 - V.G. : 1,45.

Clinique : Rate + - Foie +.

Traitement d'attaque : B 12 I.M. - pas de traitement d'entretien pendant
3 ans.

OBSERVATION 137

H. 75 ans - Rechute (76 ans).

Hématologie : G.R. : 1,94 - V.G. : 1,02 - VCM : 105 - CCHM : 26 - Fer
sérique : 219 - B 12 : 60 - Méthionine : 7,5.

G.R. : 2,5 - V.G. : 1,26 - VCM : 100 - CCHM : 38 - Fer
sérique : 280 - B 12 : 40 - Méthionine : 6.

Clinique : aréflexie.

Traitement d'attaque et entretien : poussée initiale et rechute (F.I.).

K' = 3,37 (r).

OBSERVATION 139

F. 53 ans.

Hématologie : G.R. : 1,59 - V.G. : 1,03 - VCM : 93 - CCHM : 42 - Fer
sérique : 37 - B 12 : 30 - Méthionine : 6,5.

Clinique : Rate + + + - Ictère (Hi : 5,4 - Ht : 3,8) - Foie + + +.

Traitement d'attaque : B 12 I.M.

K' = 2,05 (r).

OBSERVATION 140

H. 56 ans.

Hématologie : G.R. : 1,58 - V.G. : 1,16 - VCM : 80 - CCHM : 38 - Fer
sérique : 260 - B 12 : 90 - Méthionine : 10.

Clinique : Foie + + (éthylisme).

Traitement d'attaque : F.I.

K' = 4,15 (r).

OBSERVATION 141

H. 69 ans - Une rechute (71 ans).

Hématologie : G.R. : 1,43 - V.G. : 1,12 - VCM : 100 - CCHM : 39 - Fer
sérique : 280 - B 12 : 50 - Méthionine : 8,75.

G.R. : 1,8 - V.G. : 0,99.

Clinique : aréflexie.

Traitement attaque et entretien (1^{re} poussée et rechute) : F.I.

$K' = 1,97$ (r).

OBSERVATION 142

H. 48 ans - Une rechute (52 ans).

Hématologie : G.R. : 1,89 - V.G. : 1,30 - VCM : 115 - CCHM : 36.

G.R. : 2,7 - V.G. : 1,11 - VCM : 92 - CCHM : 40 - Fer
sérique : 340 - B 12 : 40 - Méthionine : 6.

Clinique : aréflexie.

Traitement d'attaque : B 12 I.M. - F.I. (rechute) - Entretien : B 12 I.M.

OBSERVATION 143

F. 68 ans.

Hématologie : G.R. : 1,58 - V.G. : 0,93 - VCM : 85 - CCHM : 35 - Fer
sérique : 320 - B 12 : 20 - Méthionine : 7,8.

Clinique : Foie +.

Traitement d'attaque : B 12 I.M. - Entretien : F.I.

$K' = 2,5$ (r).

OBSERVATION 145

F. 75 ans.

Hématologie : G.R. : 1,72 - V.G. : 1,0 - VCM : 100 - CCHM : 38 - B 12 : 60 -
Méthionine : 9,25.

Clinique : R.A.S.

Traitement d'attaque et entretien : F.I.

$K' \pm 1,64$ (r).

OBSERVATION 147

F. 85 ans.

Hématologie : G.R. : 1,01 - V.G. : 1,1 - VCM : 129 - CCHM : 29 - Fer
sérique : 219 - B 12 : 40 - Méthionine : 10,6.

Clinique : R.A.S.

Traitement : F.I.

OBSERVATION 148

F. 32 ans.

Hématologie : G.R. : 1,6 - V.G. : 1,21 - VCM : 118 - CCHM : 32 - Mé-
thionine : 6,25.

Clinique : R.A.S.

Traitement : B 12 I.M.

OBSERVATION 149

H. 42 ans- Une rechute (52 ans).

Hématologie : G.R. : 1,7 - V.G. : 1,41.

G.R. : 2,49 - V.G. : 0,88.

Clinique : R.A.S.

Traitement : B 12 I.M. - arrêt de traitement de 4 ans précédant rechute.

OBSERVATION 150

H. 63 ans.

Hématologie : G.R. : 1,65.

Clinique : R.A.S.

Traitement d'attaque : B 12 I.M. - Entretien ?

K' = 2,67 (r).

OBSERVATION 151

F. 63 ans.

Hématologie : G.R. : 1,8 - V.G. : 1,35 - VCM : 111 - CCHM : 40 - Méthionine : 9,1.

Clinique : Gastrectomie 10 ans auparavant.

Traitement d'attaque : F.I. + acide folique.

K' = 2,08 (r).

OBSERVATION 152

F. 53 ans.

Hématologie : G.R. : 2,2 - V.G. : 1,09 - Méthionine : 6,75.

Clinique : subictère - Foie + + +.

Traitement d'attaque : B 12 I.M.

K' = 2,42 (r).

OBSERVATION 153

H. 70 ans.

Hématologie : G.R. : 1,75 - V.G. : 1,12 - VCM : 115 - CCHM : 35 - Fer sérique : 258 - B 12 : 50 - Méthionine : 5,75.

Clinique : Foie + + (éthylisme) - tr. sensibilité profonde.

Traitement d'attaque : F.I.

OBSERVATION 154

F. 66 ans.

Hématologie : G.R. : 1,17 - V.G. : 1,30 - VCM : 100 - CCHM : 40 - Fer sérique : 229 - B 12 : 40 - Méthionine : 8,9.

Clinique : R.A.S.

Traitement d'attaque : F.I.

K' = 3,51 (r).

OBSERVATION 155

F. 59 ans - Quatre rechutes (la 4^e à 63 ans).

Hématologie : G.R. : 1,83 - V.G. : 1,02 - VCM : 94 - CCHM : 34 - Fer sérique : 83 (4^e rechute).

Clinique : Foie + + + - Subictère (Hi : 5,4 - Ht : 3).

Traitement d'attaque : 3 premières poussées : F.I. - 4^e rechute : B 12 I.M.
K' = 3,9 (r) (4^e rechute).

OBSERVATION 156

F. 54 ans.

Hématologie : G.R. : 1,41 - V.G. : 1,1 - VCM : 100 - CHHM : 32 - Fer sérique : 250.

Clinique : Purpura - Foie + + (éthylisme).

Traitement d'attaque : B 12 I.M.

K' = 3,75 (g).

OBSERVATION 157

F. 83 ans.

Hématologie : G.R. : 2,56 - V.G. : 1,05.

Clinique : R.A.S.

Traitement d'attaque : B 12 I.M.

OBSERVATION 158

H. 74 ans.

Hématologie : G.R. : 1,64 - V.G. : 1,09.

Clinique : Foie + +.

Traitement d'attaque : B 12 I.M.

Clinique : Foie + + + - Subictère (Hi = 5,4 - Ht = 3).

CONCLUSIONS

Notre travail est basé sur l'étude statistique de 147 observations d'anémie de Biermer ; nous avons exclu de cette étude les anémies mégaloblastiques non biermeriennes.

I. — Sur nos 147 cas, 64 concernent des hommes, 83 des femmes ; l'âge se répartit entre 27 et 85 ans, la moyenne se situant à 62 ans.

Compte tenu de la fréquence beaucoup plus grande de la maladie de Biermer dans les classes âgées de la population, la prédominance féminine de l'affection semble plus apparente que réelle, à en juger statistiquement.

Nous ne disposons pas d'éléments suffisants pour une étude statistique des facteurs héréditaires de l'anémie de Biermer ou de l'incidence de l'affection en fonction du groupe sanguin.

II. — Notre étude des éléments cliniques a porté sur :

- Les relations entre anémie de Biermer et tube digestif. Nos constatations sont en accord avec la donnée classique d'une liaison nosologique entre maladie de Biermer et cancer gastrique.
- Nous avons noté la corrélation entre hépato-splénomégalie et existence d'une note hémolytique.
- Notre statistique ne comporte — comme la majorité des statistiques hématologiques, — qu'un petit nombre de complications neurologiques vraies. Mais établie dans un service spécialisé dans les maladies du sang, elle ne peut prétendre évaluer la fréquence réelle des formes neurologiques de l'avitaminose B 12.

III. — Notre étude hématologique et biologique comporte :

A) Une statistique des caractéristiques hématologiques et de leurs corrélations, chez le biermerien non traité, et en cours de traitement antipernicieux :

A la phase initiale, avant l'institution du traitement, la macrocytose apparaît le caractère le plus constant de l'anémie et domine la séméiologie hématologique. Son degré est chiffré par la mesure du volume corpusculaire moyen, mais aussi par celle de la valeur globulaire. La concentration corpusculaire moyenne d'hémoglobine est par contre peu modifiée, son abaissement étant le fait des grandes déglobulisations.

La sidérémie, le plus souvent augmentée en fonction du degré d'anémie, peut néanmoins être basse dans un nombre appréciable de cas, par suite surtout de la chute de la capacité de fixation en fer du sérum.

En cours d'évolution thérapeutique, la mesure du volume corpusculaire moyen reste — hormis la période correspondant à la crise réticulocytaire — l'index le plus précieux. La baisse transitoire qu'accuse la concentration corpusculaire d'hémoglobine au cours des premières semaines de traitement a un intérêt plus nosologique que pronostic. Et les formes hypochromes de l'anémie de Biermer semblent rares, et sans liaison bien nette avec une sidéropénie.

B) Une étude de la vitaminémie B 12 chez le biermerien, qui semble confirmer la valeur séméiologique de sa mesure en clinique pratique. Parallèlement à l'hypovitaminose B 12, nous avons noté une certaine diminution du taux de la méthionine libre du sérum.

C) Une analyse de la formule leucocytaire qui nous a permis de retrouver la classique leuco-neutropénie biermerienne et sa régression sous thérapeutique ; l'éosinophilie post-thérapeutique nous est apparue plus modeste qu'à certains auteurs ; nous avons étudié les variations des éléments mononuclées au cours du traitement : diminution des lymphocytes, augmentation des monocytes.

D) Une discussion des accidents hémorragiques de l'anémie de Biermer ; d'importance très limitée dans notre statistique, ces manifestations semblent plus en liaison avec la thrombopénie qu'avec les perturbations des facteurs plasmatiques.

E) Une étude des modifications des protéines sanguines : l'hypoprotéïnémie, — notion classique — s'est retrouvée chez nos malades ; nous avons particulièrement étudié la diminution de la fraction alpha-2 et ses corrélations avec celle du fibrinogène ; de même a été notée chez nos malades une diminution de la cholestérolémie.

IV. — Nous avons tenté d'étudier la cinétique de régénération globulaire chez le biermerien traité. La loi logistique, qui a été utilisée dans ce but, ne peut prétendre — sur le plan théorique — à une figuration exacte de la courbe de régénération sanguine. Mais l'approximation qu'elle donne est suffisante pour permettre de chiffrer la vitesse de régénération globulaire, et en comparer les valeurs chez des sujets différents.

V. — Nous avons étudié les caractères et les conditions des rechutes de la maladie de Biermer chez nos malades. Nous nous sommes particulièrement attachés au problème actuellement très discuté de la résistance au traitement par le facteur intrinsèque ; elle nous est apparue de fréquence et gravité moindre qu'à certains auteurs.

Vu et approuvé :
Le Doyen,
H. HERMANN.

Le Président de la Thèse,
P. CROIZAT.

Vu et Permis d'imprimer.
LYON, le 1^{er} AVRIL 1963

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

1. AIRD (I.), BENTALL (H.H.). — A relationship between Cancer of the Stomach and the A.B.O. blood groups. *Brit Med. Jr*, 1953, **1**, 799.
2. ALAJOUANINE (T.), MAURIC (G.), BOUDIN (G.). — Sur les syndromes neuro-anémiques ; leurs aspects cliniques, leur évolution et leur pronostic. *Gazette Méd. de France*, 1933, 475-482.
3. ALBAHARY (C.). — Anémie de Biermer et gastrectomie partielle. *Presse méd.*, 1955, **63**, 2, 23.
4. ALT (H.L.). — Metabolism in pernicious anemia. *Arch. Intern. Med.*, 1929, **43**, 488.
5. AUBERTIN (C.). — La retraction du caillot et les hémotoblastes dans les anémies. *Compte rendu Soc. de biol.*, 1905, **58**, 39.
6. BALDINI (M.), PANNACUILLI (I.). — The maturation rate of reticulocytes. *Blood*, 1960, **15**, 615.
7. BASTRUP-MADSEN (P.). — Oral maintenance-therapy in pernicious anemia with Vitamin B 12 and intrinsic factor. *Acta Med. Scand.*, 1957, **159**, 323.
8. BERLIN (R.), BERLIN (H.), BRANTE (G.). — The problem of refractoriness to oral vitamin B 12 - intrinsic factor preparations. VII^e Congress of the European Society of Haematology Abstract, 1957, 227.
9. BERLIN (R.), BERLIN (H.), BRANTE (G.). — Failure in long term oral treatment of pernicious anemia with vitamin B 12 - intrinsic factor preparations. *Acta Med. Scand.*, 1958, **161**, 143.
10. BERNARD (J.), BESSIS (M.). — *Hématologie clinique*. Masson, éd., Paris, 1959.
11. BERNARD (J.). — *Maladies du sang et des organes hématopoïétiques*. Flammarion, éd., Paris.
12. BESANÇON (F.). — *L'anémie pernicieuse. Etudes cliniques et biologiques*. Expansion Scientifique franç., éd., Paris, 1955.
13. BIERMER (A.). — Uber Progressive perniciöse Anämie. *Korresp. Schwiez. Aertze*, 1872, **2**, 15.
14. BIGG (E.). — Spleen size in pernicious anemia. *Ann. Int. Med.*, 1940, **14**, 277.

15. BLACKBURN (E.K.), COHEN (H.), WILSON (G.M.). — Oral treatment of pernicious anaemia with a combined vitamin B 12 and intrinsic factor preparation. *Brit. Med. J.*, 1955, **2**, 460.
16. BLACKBURN (E.K.), SWAN (H.T.), TUDHOPE (G.R.) and Col. — Oral treatment of pernicious anaemia with vitamin B 12 and dessicated hog. duodenal extract. *Brit. Med. J.*, 1959, **2**, 537.
17. BLOOMFIELD (A.L.). — The spontaneous remission of pernicious anemia. *Stanford. Med. Bull.*, 1944, **2**, 5.
18. BOGER (W.P.), WRIGHT (L.D.). — Correlation of serum Concentration of vitamin B 12 and age. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1955, **89**, 375.
19. BOTHWELL (T.H.), HURTADO (A.V.), DONAHUE (D.M.) and Col. — Erythrokinetics. The plasma-iron turnover as a measure of erythropoiesis. *Blood*, 1957, **12**, 409.
20. BOUCHUT (L.), FROMENT (R.). — Considérations cliniques sur les anémies pernicieuses. *J. Méd. Lyon*, 1933, p. 463.
21. BOUDIN (G.) et BARBIZET (J.). — Neuropathie achylique biermerienne isolée pendant 5 ans avant l'apparition du syndrome hémalogique. *Bull. et mém. Soc. méd. hôp. de Paris*, 1956, **72**, 964.
22. BOUSSER (J.), BLONDET (P.). — Anémie de Biermer, 4 ans après une gastrectomie totale. *Le Sang*, 1951, **22**, 140.
23. BOUSSER (J.), VERNANT (P.). — Anémie de Biermer et ulcère de l'estomac. *Le Sang*, 1950, **21**, 6, 548.
24. BROECHNER-MORTENSEN (K.). — Iron-Content of serum in patients with pernicious anemia. *Acta med. Scand.*, 1943, **113**, 43.
25. BUCHANAN (J.A.), HIGLEY (E.T.). — The relationship of blood-groups to disease. *Brit. J. Exper. Path.*, 1921, **2**, 247.
26. BUECHMANN (P.). — 1) Eisenresorption und Klinik. *Erg. inn. Med. und Kinderheilhunde*, 1944, **64**, 505. 2) Zur Klinik der Anämien. *Med. Welt.*, 1944, **18**, 517.
27. CALLENDER (S.), DENBOROUGH (M.A.), SNEATH (J.). — Blood-groups and other inherited characteristic. *Brit. J. Haemat.*, 1957, **3**, 107.
28. CAMBIER (J.). — Prédisposition génétique à l'anémie de Biermer. Etude par le test d'absorption à la Vitamine B 12 marquée. *Presse méd.*, 1959, **67**, 51, 1891.
29. CAMO (G.). — Etude biométrique des Erythropathies. Thèse, Montpellier 1948.
30. CANTAROW (A.), SCHEPARTZ (B.). — Biochemistry. W.B. Saunders Company éd. Philadelphia and London, 1954.
31. CATTAN (R.), CARASSO (R.) et col. — Les anémies des gastrectomisés. *Le Sang*, 1952, **23**, 9, 737.
32. CAZAL (P.). — Erythrocytes et Erythropathies. Masson éd., Paris, 1957.

33. CHALMERS (J.N.M.), SHINTON (N.K.). — Absorption of orally administered vitamin B 12 in pernicious anaemia. *The Lancet*, 1958, 1298.
34. CHEVALLIER (P.). — L'anémie. *Expans. Scient. Franç.*, Paris, 1946.
35. CHIPPAULT-HIPPOLYTE (C.). — Etude biométrique et statistique du sang périphérique au cours de la maladie de Biermer. Thèse, Lyon, 1954.
36. CHIRAY (M.), ALBOT (G.), SCEMAMA (J.). — Anémie de Biermer ictérigène avec légère diminution de la résistance globulaire ; action favorable de la splénectomie. Etude des lésions spléniques. *Bull. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1939, **24**, 1069.
37. COLEMAN (H.D.), ARNO (G.), MODULSKY et Col. — Erythrokinetics in pernicious anemia. *Blood*, 1956, **11**, 807.
38. CONNER (H.M.). — Hereditary aspect of achlorhydria in pernicious anemia. *J. Am. Med. Assoc.*, 1930, **94**, 606.
39. COTTI (L.), BALESTRIERI (F.), VOLTA (M.). Criteria divolutazione anatomo funzionale del midollo nell'anemia perniciosa in stadio conclamato e durante l'epatoterapia. *Giorn. di. Clin. Med.*, 1938, **19**, 691.
40. CREGER (W.P.), STARTOR (A.T.). — The incidence of Blood. Group A in pernicious anemia. *Arch. int. Med.*, 1956, **98**, 2, 138.
41. CREYSSSEL (R.), BOSSON (P.). — Syndromes anémiques et érythrocytométrie. Doin, éd., Paris, 1951.
- 41 a. CREYSSSEL (R.), PEYLIN (J.C.), TROJANI (D.). — Le taux d'hémoglobine alcalino-résistante au cours des hémopathies non génotypiques. *Revue Lyon. de Médecine*, 1958, **7**, 1097.
42. CROIZAT (P.), CREYSSSEL (R.), PAYEN (G.), CHIPPAULT (C.). — Données statistiques sur l'évolution de la maladie de Biermer depuis l'introduction de la Vitamine B 12 en thérapeutique. *Le Sang*, 1955, **25**, 733.
43. CROIZAT (P.), NOEL (R.), REVOL (L.), Col. — Hématologie clinique. (Tome premier). Camugli, éd., Lyon, 1951.
44. CROIZAT (P.), REVOL (L.), CREYSSSEL (R.), KARLIN (R.) et Col. — Le traitement de la maladie de Biermer par l'association facteur intrinsèque - vitamine B 12. *Presse Médicale*, 1958, **52**, 1204.
45. DAVIDSON (S.). — Clinical picture of pernicious anaemia, prior to introduction of liver therapy in 1926, and in Edinburgh Subsequent to 1944. *Brit. Med. J.*, 1957, **1**, 241.
46. DAVIS (L.J.) and BROWN (A.). — The megaloblastic anaemias. Blackwell scientific publications, Oxford, 1953.
47. DAVISON (C.). — Subacute combined degeneration of Cord. *Arch. neurol. and psychiatr.*, 1931, **26**, 1195 - *Arch. Int. Med.*, 1941, **67**, 473.

48. DEBRAY (C.), DEBRAY (J.) et Coll. — Tumeurs bénignes et malignes de l'estomac au cours des anémies mégalo-blastiques. *Le Sang*, 1952, **23**, 8, 753.
49. DEBRAY (C.), DEBRAY (J.), BESANÇON (F.). — Les tumeurs gastriques au cours de l'anémie pernicieuse. *Le Monde Médical*, 1953, **980**, 225.
50. DREYFUS (J.C.), SCHAPIRA (G.). — Le Fer. Biochimie, physiologie, pathologie. *Expans. scientifique franç.*, éd. Paris, 1958.
51. ELLENBOGEN (L.), WILLIAMS (W.L.), LICHTMAN (H.G.) — Successful maintenance of pernicious anemia patients with vitamin B 12 and intrinsic factor for long periods. *Biochim., Biophys. Res. Com.* 1960, **2**, 340 - *Brit. Med J.*, 1960, 5205, 1066.
52. EMILE-WEIL (P.), ISCH-WALL (M.), PERLES (S.). — Un cas de maladie de Biermer, avec hépatosplénomégalie étudiée par ponctions couplées des centres hématopoïétiques. *Le Sang*, 1938, **12**, 754.
53. EVALDSSON (U.), GRÖNBERG (A.), KILLANDER (A.). — Oral maintenance treatment of pernicious Anaemia with a crude preparation of beef liver and total hog pylorus (Hepaforte). *Acta Med. Scand.*, 1960, **167**, 139.
54. EVANS (F.A.). — *Pernicious Anemia*. London, 1926.
55. FABER (K.), GRAM (H.C.). — Relations between gastric achylia a simple pernicious anemia. *Arch. Int. Med.*, 1934, **34**, 628.
56. FABER (K.), GRAM (H.C.). — Association of achylia and anemia of different types in three members of the same family. *Arch. Int. Med.*, 1934, **34**, 827.
57. FAUVERT (M.), MALLARMÉ (J.), HARTMANN (L.) et Coll. — Syndromes biermeriens après gastrectomie totale. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1955.
58. FERRATA (A.), STORTI (E.). — *Anemia perniciosa in le malattia del sangue*. Milan, 1946.
59. FINSTERER (H.). — Résultats tardifs de la gastrectomie pour cancer. *Wiener Klin. Woch.*, 1948, **59**, 17.
60. FISHER (R.A.), YATES (F.). — *Statistical tables for biological, agricultural and medical Researchs*. London, 1953.
- 60 a. FLEISCHACKER (H.) et KLIMA (R.). — Über Anämien nach magen- und Darmoperationen. *Ztschr. f. Klin. Med.*, 1935, **129**, 227.
61. FRASER (J.A.) — An association between blood Group A and pernicious anaemia. A collective serie from a number of centres. *Brit. Med. J.*, 1956, **2**, 723.
62. FROELICH (A.L.), WACHSMUTH (H.), BUYSSSENS (N.) et Coll. — Les altérations du métabolisme des phosphatides et des stéroïdes au cours de l'anémie pernicieuse. *Acta gastro, entéro, belg.*, 1954, **17**, 761.

63. FROMENT (R.), GUIRAN (J.P.), GALY (P.). — Les angor d'origine anémique. Press. Méd., 1941, **49**, 476.
64. FROMENT (R.), VIALA (J.J.), PUTELAT (R.). — L'angine de poitrine fonctionnelle. Critères de diagnostic et formes étiologiques. Prog. Cardiol., 1959, **2**, 213.
65. GÄNSSLEN (M.). — Die Perniziöse anämie. Handbuch der Erbbiologie des menschen. Berlin, 1940. J. Springer ed.
66. GAY (A.), SANNAZZARI (P.). — Sui rapporti fra anemia perniciosa e carcinoma gastrico. Descrizione di un caso clinico. Archivio « E. Maragliano » di patologia e clinica. Genova, 1956, **12**, 147.
67. GAY (F.). — Contribution à l'étude des formes intestinales du Biermer. Thèse, Lyon, 1949.
68. GETTLER (A.O.), LINDEMAN (E.). — Blood chemistry of pernicious anemia. Arch. int. Med., 1920, **26**, 453.
69. GIACCA (G.), MEGRINI (A.C.), PALMIERI (A.). — La trombocitopenia biermeriana. Archivio « E. Maragliano » di patologia e clinica, 1959, **15**, 1, 191.
70. GIBLETT (E.R.), COLEMAN (D.H.) et Coll. — Erythrokinetics : quantitative measurements of red cells production and destruction in normal subjects and patients with anemia. Blood, 1956, **11**, 291.
71. GIBSON (J.G.). — Clinical studies of the blood volume. Journ. Clin. Invest., 1939, **18**, 401.
72. GILBERT (A.), EMILE-WEIL (P.). — Deux cas d'anémie perniciouse chez des frères. L'anémie perniciouse familiale. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1910, **30**, 543.
73. GINGOLD (M.), FLORESCO (P.), LUPESCA (F.). — Anémie perniciouse (Biermer), simulant un ictère hémolytique. Considérations pathogéniques et thérapeutiques. Le Sang, 1938, **12**, 748.
74. GIRARD (M.), FRAYSSE (H.), MOREL (P.) et Coll. — Maladie de Biermer avec signe du lacet positif. Lyon Médical, 1953, **189**, 30.
75. GLASS (G.J.B.), BOYD (L.J.). — Oral treatment of pernicious Anemia with small doses of vitamin B 12 combined with mucinous materials derived from the hog stomach. Blood, 1953, **8**, 867.
76. GLASS (G.J.B.), LILLICK (L.C.), BOYD (L.J.). — Metabolic interrelations between gastric intrinsic hematopoietic Factor and Vitamin B 12. Blood, 1954, **9**, 1127.
77. GOLDHAMER (S.M.), BETHELL (F.H.), ISAACS (R.) et Coll. — Occurrence and treatment of neurologic changes in pernicious anemia. J. Am. Med. Assoc., 1934, **103**, 1663.
78. GORDIN (R.). — The prothrombin in pernicious anemia. Acta Med. Scand., 1953, **147** suppl., 287, 57.

- 78 a. GORNALL (H.G.), BARDAWILL (C.S.), DAVID (M.D.). *J. Biol. Chem.*, 1949, **177**, 761.
79. GOUTTAS (A.), TSEVRENIS (H.), ROMBOS (C.) et Coll. — A propos d'une forme hémorragique de l'anémie d'Addison-Biermer. *J. Méd. de Lyon*, 1952, 117.
- 79 a. GRASSMANN (W.), HANNIG (K.). — Ein quantitatives Verfahren zur Analyse der Serum Proteines durch Papier-Electrophorese. *Hoppe Seyl. Ztsch. f. physiolog. Chem.*, 1952, **290**, 1.
80. GULLBERG (R.), KISTNER (G.). — A study of precipitating Antibodies against human intrinsic factor. *Acta Med. Scand.*, 1962, **172**, 4.
81. HALLBERG (L.). — Blood volume, hemolysis and regeneration of blood in pernicious anemia. *Scand. J. Clin. lab. Invest.*, 1955, **7**, suppl. 16, 9.
82. HALLBERG (L.). — Eiwesgefuhr und Erhaltungsdosis bei Perniciosa kranken. *Klin. Wschr.*, 1955, **33**, 1002.
83. HALSTED (J.A.), CAROLL (J. and R.), SHIRLEY. — Serum and tissue concentration of vitamin B 12 in certain pathologic states. *New. England J. Med.*, 1959, **260**, 575.
84. HARPER (H.A.), HUTCHIN (J.R.), KIMMEL. — Concentrations of nineteen amino-acids in plasma and urine of fasting normal males. *Proc. Soc. Exper. biol. and med.*, 1952, **80**, 768.
85. HARPER (H.A.), KINSELL (C.W.), BARTON (H.C.). — Plasma-L-Methionin levels following intravenous administration in humans. *Science*, 1947, **106**, 319.
86. HAYEM (G.). — *Du Sang et de ses altérations anatomiques*. Masson, éd., Paris, 1889.
87. HEILMEYER (L.) und BEGEMAN (H.). — *Handbuch fur Innerer Medizin*. Bd II, Vierte Auflage, 1951.
88. HEILMEYER (L.), PLÖTNER (K.). — *Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit*. Jena, Fischer, ed., 1937.
89. HEMMELER (G.). — *Le métabolisme du fer*. Masson, éd., Paris, 1952.
90. HEMSTED (E.H.) and MILLS (J.). — Vitamin B 12 in pernicious anemia. Intramuscular or oral? *The Lancet*, 1958, 1302.
91. HERBERT (V.) and KAPLAN (M.E.). — Studies suggesting the presence of intrinsic factor in bile. *Proc. Soc. Exp. biol.*, 1961, **107**, 900.
92. HERMAN (M.), MOST (H.), JOLIFFE (N.). — Psychoses associated with pernicious Anemia. *J. Am. Med. Assoc.*, 1937, **109**, 1075.
93. HERRICK (J.B.), and NUZUM. — Angina pectoris, clinical experience with two hundred cases. *J. Am. Med. Assoc.*, 1918, **70**, 67.

94. HUFF (R.L.), HENNESSY (T.G.), AUSTIN (R.E.) et Coll. — Plasma and red cell iron turnover in normal subjects and in patients having various hematologic disorders. *J. Clin. Invest.*, 1950, **29**, 1041.
95. ISAACS (R.), BETHELL (F.H.), MATTHEW (C.) et Coll. — Standards for red blood cell increase after liver and stomach therapy in pernicious anemia. *J. Am. Med. Assoc.*, 1938, **25**, 2291.
96. JAMES (G.W.) and ALBOTT (L.D.). — Metabolic studies in pernicious anemia; nitrogen and phosphorus metabolism during vitamin B 12 induced remissions. *Metabolism*, 1952, **1**, 259.
97. JASINSKI (B.). — Die Bedeutung der Eisenresorptionsversuche für die Diagnose und Differentialdiagnose der Eisenmangelanämie. *Schweiz. med. Wschr.*, 1949, **79**, 291.
98. JEFFRIES (G.H.), HOSKINS (D.W.) and SLEISINGER (M.H.). — Antibody to intrinsic factor in serum from patients with pernicious anemia. *J. Clin. Invest.*, 1962, **41**, 5, 1106.
99. JOHNSON (A.C.) and BERGHEIM (O.). — The distribution of free amino-acids between erythrocytes and plasma in man. *J. Biol. Chem.*, 1951, **833**, 188.
100. JONES (E.), TILLMAN (C.C.) and DARDY (W.J.). — Observations on relapses in pernicious anemia. *Ann. Int. Med.*, 1949, **30**, 374.
101. KAHN (J.R.) and BARSKY (J.). — Studies of the chemistry of pernicious anemia. *Arch. intern. Med.*, 1919, **23**, 234.
102. KAUFMAN (O.), THIESEN (K.). — Hereditary biology of pernicious anemia. *Ztschr. f. Klin. Med.*, 1939, **136**, 474.
103. KILLANDER (A.). — Oral treatment of pernicious anemia with Vitamin B 12 and purified intrinsic factor. The value of serial estimation of the Vitamin B 12 levels of serum. *Acta Med. Scand.*, 1958, **160**, 4.
104. KILLANDER (A.). — Oral treatment of pernicious anemia with Vitamin B 12 and purified intrinsic-factor. Studies on the reduced effect of prolonged treatment. *Acta Societatis Medicorum Upsaliensis*, 1958, **63**, 1.
105. KIRK (E.). — The concentration of the individual phosphatides (lecithin, cephalin, ether insoluble phosphatide and cerebroside) in plasma and red blood cells in pernicious anemia before and during liver-treatment. *Am. J. Med. Sci.*, 1938, **196**, 648.
- 105 a. KOLLER (F.). — Über die klinische Wirksamkeit hochkonzentrierter Leberextrakte. *Deutschs Arch. f. Klin. Med.*, 1938, **183**, 296.
- 105 f. KOLMER (J.A.), BOERNER (F.). — Approved Laboratory technic., 1945, London, N.-York.
106. LA DUE (J.S.), MURISIN (P.J.), Mc MEER (G.), PACK (G.T.) and Coll. — Symptomatology and diagnosis of gastric cancer. *Arch. Surg.*, 1950, **60**, 305.

107. LAFFITTE (A.), MALLARMÉ (J.). — Maladie de Biermer à forme hépatosplénomégaly compliquée de syndrome neuro-anémique. *Le Sang*, 1938, **12**, 761.
108. LAMOTTE (M.). — Introduction à la biologie quantitative. Masson, édit., 1948, Paris.
- 108 a. LAMY (M.), BESANÇON (F.). — L'Hérédité de la maladie de Biermer. *Le Sang*, 1954, **25**, 4, 324.
109. LAROCHE (C.), DREYFUS (B.), LEPRAT (J.) et Coll. — Anémie mégaloblastique découverte 9 ans après une gastrectomie partielle pour ulcère de la petite courbure. *Bull. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1954, **30-31**, 1104.
110. LARSSON (O.), HAGELQUIST (E.), COSTER (C.). — Hypogammaglobulinemia and pernicious anemia. *Acta Haemat.*, 1961, **26**, 50.
- 110 a. LARSSON (O.). — Myeloma and pernicious anemia. *Acta Med. Scand.*, 1962, **172**, 195.
- 110 b. LASCELLES (J.), CROSS (M.J.), WOODS (D.D.). — The folic acid and serine nutrition of leuconostoc mesenteroides P 60 (*Streptococcus equinus* P 60). *J. Gen. Microbiol.*, 1954, **10**, 267.
111. LAURELL (C.B.). — Studies of the transportation and metabolism of iron in the body. *Acta physiol. Scandinav.*, 1947, **14**, suppl. 46.
112. LAURELL (C.B.). — Plasma iron and transport of iron in organism. *Pharmacological reviews*, 1953, **371**.
113. LAWRESON (F.D.), ELTZHOLTZ (D.C.), SPIES (C.R.), SHORK (P.K.). — Correlation between the mean corpuscular volume and reticulocytosis in phenylhydrazine anemia in swine. *Blood*, 1949 **4**, 1256.
114. LEAR (A.A.), HARRIS (J.W.), CASTLE (W.B.) and Coll. — The serum-Vitamin B 12 concentration in pernicious anemia. *J. lab. and clin. Med.*, 1954, **44**, 715.
115. LEITNER (S.S.), BRITTON (C.J.C.), NEUMARK (E.). — Bone marrow biopsy. *Hematology in the light of sternal puncture*. New-York, 1949. Grune and Stratton ed.
116. LEREBOUTET (J.). — Les syndromes neuro-anémiques. *Revue du Praticien*, 1953, **3**, 14.
117. LOCKE (A.), MAIN (E.R.), ROSBACH (D.C.). — The Copper and non hemoglobin iron contents of the blood serum in disease. *J. Clin. Invest.*, 1932, **11**, 527.
118. LOWENSTEIN (L.), COOPER (B.A.), BRUNTON (L.) and Coll. — An immunologic basis for acquired resistance to oral administration of hog intrinsic factor and vitamin B 12 in pernicious anemia. *J. Clin. Invest.*, 1961, **40**, 1656.
119. MAC INTYRE (P.A.), HAHN (R.), MASTERS (J.M.), KREVANS (J.R.). — Treatment of pernicious anemia with orally administered Cyanocobalamin (Vit. B 12). *Arch. Int. Med.*, 1960, **106**, 280.
120. MALLARME (J.), DEBRAY (J.). — *Cahiers d'Hématologie. Les Anémies*. Sedes, éd., Paris, 1949.

121. MATTHIEU (P.). — Syndromes neuro-anémiques. Thèse, 1925, Paris.
122. MEULENGRACHT (E.). — The hereditary factor in pernicious anemia. *Am. J. Med. Sc.*, 1925, **169**, 177.
123. MEULENGRACHT (E.), IVERSEN (P.), NAKAZAWA (F.). — Pernicious anemia, edema and reduction in excretion of water. *Arch. intern. Med.*, 1928, **42**, 425.
124. MEULENGRACHT (E.). — Treatment of pernicious anemia with Exopylorin. *Nord. Med.*, 1941, **9**, 629.
125. MEULENGRACHT (E.). — Further investigations into localisations of antianemic factor (« intrinsic factor »), in stomach. *Acta Medica Scand.*, 1952, **143**, 207.
126. MEYER (K.A.), SCHWARTZ (S.O.). — Pernicious anemia following total gastrectomy. *Arch. Surg.*, 1941, **42**, 18.
127. MOLLIN (D.L.), ROSS (G.I.M.). — The Vitamin B 12 concentrations of serum and Urine of normals and of patients with megaloblastic anemias and other diseases. *J. Clin. Pathol.*, 1952, **5**, 127.
128. MOLLIN (D.L.), ROSS (G.M.). — Serum Vitamin B 12 concentrations in patients with megaloblastic anemia after treatment with Vitamin B 12 folic acid or folinic acid. *Brit. Med. J.*, 1953, **2**, 640.
129. MONGES (H.). — La forme diarrhéique de l'anémie pernicieuse. *Le Sud Médical et Chirurg.*, 1939, 298.
130. MOONEY (F.S.). — Oral treatment of pernicious anaemia. *Lancet*, 1960, **2**, 291.
131. MOORE (C.V.), DOAN (C.A.), ARROWSMITH (W.P.). — Studies in iron - transportation and metabolism. The mechanism of iron transportation : its significance in iron - utilisation in anaemia. *J. Clin. Invest.*, 1937, **16**, 627.
132. MOSBECH (J.), VIDEBAEK (A.). — Mortality from and risk of gastric carcinoma among patients with pernicious anemia. *Brit. Med. J.*, 1950, **2**, 390.
133. MOSBECH (J.). — Incidence of pernicious anemia. *Acta med. Scand.*, 1952, **141**, 6, 433.
134. MOSBECH (J.). — Pernicious anemia and Cancer of the Stomach. *Acta Med. Scand.*, 1954, **148**, 309.
135. MOUSSAD-RIZK (J.). — Rapports entre angor pectoris et anémies. Les angor d'origine anémique. Thèse, 1940, Lyon.
136. MÜLLER (G.L.). — Cholesterol, lecithin and fatty acids in pernicious anemia. *Am. J. Med. Sci.*, 1930, **179**, 31.
137. MÜLLER (G.L.). — Relation of Cholesterol, lecithin, phosphorus and fatty acids for remission of pernicious anemia. *Am. J. Med. Sci.*, 1930, **179**, 316.
138. MURPHY (W.P.). — Production of reticulocytes and hemoglobin in anemia. Their response to certain types of therapy. *Arch. Int. Med.*, 1933, **52**, 6, 829.

139. MYERS-KEEFER (R.). — Relation of plasma proteines to ascite and edema in cirrhosis of the liver. Arch. Int. Med., 1935, **55**, 349.
140. NAEGELI (O.). — Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Springer Ed., Berlin, 1931.
141. NEIL (D.W.), WEAVER (J.A.). — Amino-acids and protein metabolism in pernicious anemia. Brit. J. Haemat., 1958, **4**, 447.
142. NIEMETZ (D.), MEAD (M.D.). — Malignant degeneration in atrophy of the Stomach and pernicious anemia. Am. J. Gastroenterology, 1954, **22**, 217.
143. NIZET (A.). — Recherches sur la nutrition et la régénération des hématies. Liège ; Vaillant Carmarre. S.A., 1951.
144. NORCROSS (J.W.), MONROE (S.E.), GRIFFIN (B.G.). — The development of gastric carcinoma in pernicious anemia. Ann. Int. Med., 1952, **37**, 338.
145. NORDENSON (N.G.), SEGERDAHL (E.), STRANDELL (B.) et Coll. — Die Frequenz und geographische Verbreitung des perniziösen Anämie in Schweden. Acta Med. Scand., 1938, **97**, 222.
146. NÖRREGAARD (S.). — Perniciös anaemi refraktaer overfor cycloplex. Ugeskr. laeg., 1955, **177**, 850.
147. PADDOCK (F.K.), SMITH (K.). — The platelets in pernicious Anemia. Am. J. Med. Sci., 1939, **198**, 372.
148. PAPPENHEIM (A.). — Definition, hämatologisches Blutbild und pathognostisch differentialdiagnostische Blutkriterien der perniziösen Anämie. Berl. Klin. Wschr., 1911, **48**, 1375.
149. PATEK (A.J.). — Family pernicious anemia. J. Amer. Med. Assoc., 1911, **56**, 1315.
150. PAULSON (M.), HARVEY (J.C.). — Haematological alterations after total gastrectomy. J. Amer. Med. Assoc., 1954, **156**, 4, 1156.
151. PAUPERT-RAVAULT (P.), GIRARD (M.), FRAYSSE (H.). — Anémie de Biermer suivie pendant 7 ans, et tardivement compliquée de cancer gastrique. Lyon Médical, 1951, **2**, 413.
152. PAUPERT-RAVAULT (P.), VIALIER (J.). — La glossite de Hunter. Sa valeur sémiologique. J. Méd. Lyon, 1946, 243.
153. PAYEN (G.). — Etude critique de l'Erythrocytométrie en pratique hématologique hospitalière. Thèse, Lyon, 1954.
154. PAYNE (R.W.). — Pernicious anaemia and gastric cancer in England and Wales. Brit. Med. J., 1961, **1**, 1807.
155. PEARCE (M.L.), GREENFIELD (M.A.), VALENTINE (W.N.). — Studies on the radiosensitivity ; the dynamic of erythrocyte regeneration after hemorrhage and irradiation. Blood, 1952, **7**, 207.
156. PINET (F.). — La radiologie de l'intestin grêle en hématologie. Thèse, Lyon, 1953.
157. POLI (E.). — Fisiopatologia e clinica del protidoplasma. Delfino ed. Milano, 1951.
158. PONDER (E.). — Kinetics of in vivo hemolytic systems. Jr. of gen. physiology., 1944, **27**, 483.

159. PONDER (E.). — Hemolysis and related phenomenon. Grune and Stratton ed., New-York, 1948.
160. PREU (P.W.), GEIGER (A.J.). — Symptomatic psychoses in pernicious Anemia. *Ann. Int. Med.*, 1935, **9**, 766.
- 160 a. RAMBACH (H.). — Über die Entwicklung von Magenkrebs bei der perniziösen Anämie. *Monatschr. f. Krebsbekämpfung*, 1936, **4**, 201.
- 160 b. REICHEL (R.). — Beiträge zur Kenntnis der perniziösen Anämie und der Akuten Leukämien. *Wiener Arch. f. in. Med.*, 1930, **19**.
161. REVOL (L.), MOREL (P.). — A propos de certaines anomalies cyto-évolutives des érythroblastes dans les myélogrammes des anémies ferriprives. *Lyon Médical*, 1951, **2**, 98. *Proceedings of the International Society of Haematology*, 1951.
162. REVOL (L.), PAYEN (G.). — Les accidents hémorragiques et les troubles de l'Hémostase dans l'anémie de Biermer. *Lyon Médical*, 1953, **45**.
163. RIDDLE (M.C.). — Pernicious anemia. Blood regeneration during early remission. *Arch. intern. Med.*, 1930, **46**, 3, 416.
164. RIDDLE (M.C.). — Pernicious anemia. Erythrocyte response to treatment. *Amer. J. Med. Sci.*, 1940, **200**, 145.
165. RIGLER (L.G.), KAPLAN (H.S.), FINK (D.L.). — Pernicious anemia and the early diagnosis of tumors of the stomach. *J. Amer. Med. Assoc.*, 1945, **128**, 426 - *J. Lab. and Clin. Med.*, 1947, **32**, 644.
166. ROBERTSON (T.B.). — The Chemical basis of growth and senescence. Lippincott Company. Philadelphia, 1923.
167. ROBSCHKEIT-ROBBINS (F.S.), WHIPPLE (G.H.). — Hemoglobin production increases with severity of anemia. *Am. J. Physiol.*, 1941, **134**, 263.
168. ROHR (K.). — Knochenmarksmorphologie des Menschlichen Sternalpunktates. *Neue Deutsche Klin.*, 1937, **14**, 498. - *Das Menschliche Knochenmark*. I vol. G. Thieme ed., Stuttgart, 1949.
169. ROSENTHAL (H.L.), SARETT (H.F.). — The determination of vitamin B 12 activity in human Serum. *J. Biol. Chem.*, 1952, **199**, 433.
170. SAMSON (D.C.), SWISHER (S.N.), CHRISTIAN (R.M.), and Coll. — Cerebral metabolic disturbance and delirium in pernicious Anemia. *Arch. Int. Med.*, 1952, **90**, 4.
171. SCHADE (A.L.), CAROLINE (L.). — An iron binding component in human blood plasma. *Sci.*, 1946, **104**, 340.
172. SCHAPIRA (G.), DREYFUS (J.C.). — Fer et nutrition. *Annales de la Nutrition*, 1955, 56.
173. SCHILLING (R.F.), HARRIS (J.W.). — Liver function in untreated Addisonian pernicious anemia. *J. lab. Clin. Med.*, 1952, **40**, 718.
174. SCHINDLER (R.), SERBY (A.M.). — Gastroscopic observations in pernicious Anemia. *Arch. Int. Med.*, 1939, **63**, 334.
175. SCHIÖDT (E.). — The regeneration of the blood expressed by a simple equation. *Acta med. Scandinav.*, 1936, **78**, suppl. 195.

176. SCHIÖDT (E.). — Observations on blood regeneration in man. I. - The rise in erythrocytes in patients with hematemesis or melena from peptic ulcer. *Am. J. Med. Sci.*, 1937, **193**, 313.
177. SCHIÖDT (E.). II. - The rise in reticulocytes in patients with hematemesis or melena from peptic ulcer. *Am. J. Med. Sci.*, 1938, **196**, 632.
178. SCHIÖDT (E.). — Observations on the blood regeneration in man. The rise in red-blood cells in pernicious anemia after specific treatment. *Acta Med. Scand.*, 1939, **98**, 449.
179. SCHWARTZ (M.), LOUS (P.), MEULENGRACHT (E.). — Reduced effect of heterologous intrinsic factor after prolonged oral treatment in pernicious anaemia. *The Lancet*, 1957, **272**, 751.
180. SCHWARTZ (M.). — Intrinsic factor inhibiting substance in serum of orally treated patients with pernicious anemia. *Lancet*, 1958, **2**, 61.
181. SCHWARTZ (M.). — Intrinsic factor antibody in serum from patients with pernicious anemia. *Lancet*, 1960, **2**, 1263.
182. SHINTON (N.K.). — Total serum Vitamin B 12 Concentration in normal human adult serum assayed by *Euglena Gracilis*. *Clin. Sci.*, 1959, **18**, 389.
183. SHORB (M.). — Activity of Vitamin B 12 for the growth of *Lactobacillus lactis*. *Science*, 1948, **107**, 397.
184. SKEGGS, NEEPLE, VALENTIK, HUFF and Coll. — Observations on the use of *Lactobacillus leishmanci* 4797 in the microbiological assay of Vitamin B 12. *Jr. Biol. Chem.*, 1950, **184**, 211.
185. SMITHBURN (K.C.), LERFAS (L.G.). — The neural symptoms and signs in pernicious anemia. *Arch. neurol. and psychiat.*, 1931, **25**, 1110.
186. SOUPAULT (R.), FAUVERT (R.), WEILL (R.L.). — Retentissement des résections gastriques sur l'hématopoïèse. *J. de Chirurg.*, 1943, **59**, 213.
187. SPRAY (C.H.), WITTS (L.J.). — Results of three years' experience with microbiological assay of vitamin B 12 in serum. *Brit. Med. J.*, 1958, **1**, 295.
188. STAMOS (H.S.). — Heredity in pernicious anemia. *Am. Jr. Med. Sci.*, 1940, **200**, 586.
- 188 a. STATISTICAL ABSTRACT of the UNITED STATES. US Department of Commerce. Bureau of the Census, 1959.
189. STEVEN (O.), SCHWARTZ (S.O.), LEGERE (H.). — Relapses in pernicious anemia. *J. Amer. Med. Assoc.*, 1944, **124**, 637.
190. STOCKTON (C.G.). — Long duration of remission in pernicious anemia. *Am. Jr. Med. Sci.*, 1919, **158**, 471.
191. STOKES (J.B.), PITNEY (W.R.). — Pernicious anaemia treated orally with bifactor; refractoriness to potent animal intrinsic factor. *Brit. Med. J.*, 1958, **1**, 322.

192. STORTI (E.). — Diagnostic des malades du Sang. Doin, éd., Paris, 1959.
193. STRAUSS (M.B.), POHLE (F.J.). — The duration of remission in pernicious anemia with liver therapy. Jr. Amer. Med. Assoc., 1940, **114**, 1318.
194. SUHRLAND (L.G.), RUBEN (D.), WEISBERGER. — Failure of oral therapy in the maintenance of pernicious anemia. Arch. Int. Med., 1959, **104**, 411.
- 194 a. SUNDERMANN (F.W.), BOERNER (F.). — Normal values in clinical medicine. Saunders Company. Philadelphia and London, 1950.
195. SWENDSEID (M.E.), WANDREFF (O.), BETHELL (F.H.). — Urinary phenols in pernicious anemia. J. Lab. Clin. Med., 1947, **32**, 1242.
196. TAYLOR (K.B.), MORTON (J.A.). — An antibody to Castle's intrinsic factor. Lancet, 1958, **1**, 29.
197. TAYLOR (K.B.), MORTON (J.A.). — An antibody to Castle's intrinsic factor. J. Path. Bact., 1959, **77**, 117.
198. TAYLOR (K.B.). — Inhibition of intrinsic factor by pernicious anaemia sera. Lancet, 1959, **2**, 106.
- 198 a. THANNHAUSER (S.J.). — Medical progress, serum-lipids and their value in diagnosis. New. Engl. J. Med., 1947, **237**, 515.
199. THOMPSON (R.B.), ASHBY (D.W.), ARMSTRONG (E.). — Long term trial of oral vitamin B 12 in pernicious anaemia. Lancet, 1962, **7255**, 577.
200. TIZZANI (R.J.). — Micro-électrophorèse sur papier du sérum de l'adulte normal. Thèse, Lyon, 1955.
201. TREMOLOZA (J.R.). — Contribution à l'étude du syndrome hémorragique dans l'anémie de Biermer. Thèse, Lyon, 1962.
202. TROWELL (H.C.). — The morphology of the blood in dismorphic anaemia. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 1943, **37**, 19.
203. UNGLEY (C.C.). — Vitamin B 12 in pernicious anaemia ; parenteral administration. Brit. Med. J., 1949, **2**, 1370.
204. VACHON (A.), PASQUIER (J.). — Anémie de Biermer thrombopénique avec hémorragie intestinale. Lyon Médical, 1959, **26**.
205. VELDE (G.). — Die Bezieheegen zwischen perniziöser Anämie, Magenpolypen, und Magencarcinom. Ztschr., f. Klin. Med., 1938, **134**, 653.
206. VICTOR (M.), LEAR (A.A.). — Subacute combined degeneration of the spinal cord. Am. J. Med., 1956, **20**, 896.
207. VON ROTH (O.), JASINSKI (B.), BIDDER (H.V.). — Das gewebeeisen beim Menschen bei normalen und pathologischen Zuständen. Helv. med. Act., 1951, **18**, 159.
208. WALDENSTRÖM (J.). — Serumeisen und Eisenmangel Sideropenie bei der perniziösen Anämie. Schweiz. med. Wschr., 1944, **74**, 978.

209. WALKER (W.), HUNTER (R.B.). — Single massive dose of vitamin B 12 in untreated pernicious anemia. Brit. med. J., 1952, **4784**, 583.
210. WARNER (E.D.), OWEN (C.A.). — Hypoprothombinemia in pernicious anemia. Amer. J. med. Sci., 1942, **203**, 187.
211. WEAVER (J.A.), NEIL (D.W.). — Aminoaciduria in pernicious anaemia and subacute combined degeneration of the cord. Lancet, 1954, **I**, 1212.
212. WEICKER (R.). — Quantitative Reticulocyten-problem. Klin. Woch., 1955, 962 - Schweiz. Med. Woch., 1955, 947.
213. WHITBY (L.), BRITTON (C.J.C.). — Disorders of the blood. Blaskiston Company - Philadelphia, 1950.
214. WILKINSON (J.F.). — Megalocytic Anaemias. The Lancet, 1949, **I**, 249.
215. WILLIAMS (H.H.), ERICKSON (B.N.), BERNSTEIN (S.), Coll. — The lipid and mineral distribution of the serum and erythrocytes in pernicious anemia. J. Biol. Chem., 1937, **116**, 599. - Proc. Soc. Exp. biol. and med., 1940, **45**, 151.
216. WILLIUS (F.A.), GIFFIN (H.Z.). — Anginal syndrom in pernicious anemia. Am. J. Med. Sci., 1927, **174**, 30.
217. WILTON (A.R.). — On the relationship between the hemoglobin concentration and the volume of the erythrocytes. Acta Path. microb. Scand., 1961, **51** (suppl. 144), 121.
219. WINTROBE (M.M.). — Hemoglobin content, volume and thickness of erythrocyte in pernicious anemia and sprue and changes produced by liver therapy. Am. Jr. Med. Sci., 1931, **181**, 217.
219. WINTROBE (M.M.). — Relation of variations in mean-corpuscular volume to number of reticulocytes in pernicious anemia. Journ. Clin. Invest., 1934, **13**, 669.
220. WINTROBE (M.M.). — Clinical Hematology. Lea and Febiger. Philadelphia, III^e ed., 1952. V^e ed., 1961.
221. WOLFF (R.). — Données récentes sur la Vitamine B 12. Exposés annuels de Biochimie médic., 1952, **14**, 87.
222. WOLFF (R.), BESANÇON (F.). Avitaminoses B 12. Sem. Hôp. Paris, 1955, **31**, 2098.
223. WOLFF (R.), KARLIN (R.). — Sur la combinaison du sérum de quelques mammifères avec la Vitamine B 12. Bull. Soc. Chim. Biol., 1953, **35**, 1409.
224. WUHRMANN (F.), WUNDERLY (C.H.). — Les protéines du sang humain. Flammarion, éd., Paris, 1961.
225. YOUNG (R.H.). — Neurologic features of pernicious anemia. J. Amer. Med. Assoc., 1932, **99**, 612.
226. ZANCAN (B.). — Sui rapporti tra anemia perniciosa e carcinoma gastrico. Minerva Med., 1937, **2**, 645.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	13
PREMIÈRE PARTIE. — Etude statistique des données étiologiques.	17
Chapitre I. — Influence de l'âge et du sexe sur l'incidence de la maladie de Biermer	17
Chapitre II. — Héritéité et parentés morbides	23
Chapitre III. — Groupes sanguins érythrocytaires chez le bier- merien	27
DEUXIÈME PARTIE. — Etude statistique de certains symptômes cli- niques	29
Chapitre I. — Anémie de Biermer et appareil digestif.	29
Chapitre II. — Le foie et la rate chez le biermerien.	37
Chapitre III. — Syndromes neuro-anémiques	41
Chapitre IV. — L'Angor anémique	45
TROISIÈME PARTIE. — Etude statistique des caractères hématologi- ques et biologiques de l'anémie de Biermer.	47
Chapitre I. — Les constantes érythrocytaires et la sidérémie	47
Chapitre II. — Le taux sérique de la Vitamine B 12 et de la Méthionine	89
Chapitre III. — Les globules blancs	107
Chapitre IV. — Les thrombocytes et la crase sanguine	119
Chapitre V. — Protéines sériques et Cholestérolémie	125
QUATRIÈME PARTIE. — Etude cinétique de la régénération post-ané- mique du biermerien	133

CINQUIÈME PARTIE. — Etude statistique de certains aspects de l'évolution de l'anémie de Biermer	151
Chapitre I. — Les rechutes	151
Chapitre II. — Le problème de la résistance acquise au traitement par le facteur intrinsèque	157
SIXIÈME PARTIE. — Répertoire des observations	163
CONCLUSIONS	187
BIBLIOGRAPHIE	191
